Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Tübingen
Kommissarische Leitung: Professor Dr. P. Göbel

EPIKRITISCHE UNTERSUCHUNGEN BEI 31 ADRENALEKTOMIERTEN PATIENTEN MIT MORBUS CUSHING

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Birgit Schäfer
aus Tübingen

1978

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Tübingen
Kommissarische Leitung: Professor Dr. P. Göbel

EPIKRITISCHE UNTERSUCHUNGEN BEI 31 ADRENALEKTOMIERTEN PATIENTEN MIT MORBUS CUSHING

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Birgit Schäfer
aus Tübingen

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H.-E. Hoffmeister
1. Berichterstatter: Professor Dr. P. Göbel
2. Berichterstatter: Professor Dr. D. Völter

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
I. E i n l e i t u n g	1
II. M e t h o d e	3
III. E r g e b n i s s e	4
1. Erkrankungsalter, Geschlechtsverteilung und histologische Diagnose	4
2. Anamnestische und klinische Befunde	7
3. Laborbefunde	12
4. Steroiduntersuchungen	19
5. Radiologische Untersuchungen	45
6. Präoperative Diagnostik	46
7. Therapie beim M. Cushing	48
8. Postoperative Komplikationen	54
9. Ergebnisse der postoperativen Nachuntersuchungen	55
10. Kasuistik	87
IV. D i s k u s s i o n	131
V. Z u s a m m e n f a s s u n g	162
VI. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s	167

Seite

I. Einleitung 1

II. Methode 3

III. Ergebnisse 4

1. Arbeitsumgebung, Unterbringungsverteilung
und praxeologische Diagnose 4

2. Personelle und klinische Belange 7

3. Laborbefunde 12

4. Strahlentherapeutisches 18

5. Medikamentöse Interventionen 43

6. Psychosoziale Diagnostik 46

7. Therapie bei Dr. Quelling 48

8. Postoperative Komplikationen 54

9. Eigene und fremdoperierten Nachunter-
suchungen 55

10. Kosmetik 57

IV. Diskussion 121

V. Zusammenfassung 143

VI. Literaturverzeichnis 147

Dekan: Professor Dr. H.-E. Imhoffen
1. Berichterstatter: Professor Dr. E. Lübke
2. Berichterstatter: Professor Dr. O. Vöpel

I. E I N L E I T U N G

Das Krankheitsbild mit den typischen Merkmalen der Nebennierenrindenüberfunktion - Stammfettsucht, Vollmondgesicht, Osteoporose, Hypertonie und Adynamie - wurde 1932 erstmals von Harvey Cushing anhand von 12 Fällen beschrieben. Bei der Autopsie dieser Patienten fand er meist ein basophiles Hypophysenvorderlappen-Adenom. Daß das Krankheitsbild auf eine Erhöhung des im Organismus zirkulierenden Cortisols zurückzuführen ist, ließ sich durch quantitative Bestimmungen des Cortisols und seiner Abbauprodukte im Urin nachweisen (Labhart, 1971).

Ein Hypercortisolismus wird durch ein autonom cortisolproduzierendes Nebennierenrinden-Adenom oder -Carcinom, desgleichen durch eine NNR-Hyperplasie bei vermehrter ACTH-Sekretion aus der Hypophyse oder aus einem nichtendokrinen Tumor verursacht (Kohli, 1964; Labhart, 1971). Beim hypophysär bedingten Cushing-Syndrom wird eine Störung in den hypothalamisch-hypophysären Steuerzentren angenommen (Zukschwerdt, 1962; Glenn, 1972). Ein Cushing-Syndrom kann auch iatrogen durch eine hohe Cortisontherapie hervorgerufen werden.

1952 veröffentlichten Plotz et al. eine umfassende Studie über die Cushingsche Erkrankung, der ihre 33 eigenen und 189 Patienten aus der Literatur zugrunde liegen. Sie stellten darin fest, daß über die Hälfte der Patienten innerhalb 5 Jahren nach Auftreten der Erkrankung gestorben waren.

Mit dem Fortschritt in der Diagnostik und Therapie des Cushing-Syndroms ist in den letzten Jahren eine Verbesserung der Prognose der Erkrankung zu verzeichnen.
Sehr eindrucksvoll dokumentiert wird dies durch die von Orth et al. (1971) erreichten Ergebnisse bei ihren 108 Patienten mit einem Cushing-Syndrom.

Andererseits wird über ernste Spätkomplikationen bei operierten Patienten mit einem Cushing-Syndrom berichtet (Morrow et al., 1973; Paulet et al., 1969; Nelson et al., 1966).

In den großen Statistiken, die über längere Zeiträume angelegt sind, wird das auch bei den einzelnen Autoren nicht einheitliche therapeutische Vorgehen beim hypophysären Cushing-Syndrom deutlich (Plotz et al., 1952; Soffer et al., 1961; Ross et al., 1966; Mjølnerød et al., 1974; Flury et al., 1971).

Während der letzten 22 Jahre sind in der Medizinischen Poliklinik Tübingen 31 Patienten mit Cushing-Syndrom untersucht und anschließend einer chirurgischen Behandlung zugeführt worden. Nicht inbegriffen sind Patienten mit einem Cushing-Syndrom, das iatrogen oder durch einen ektopischen ACTH-produzierenden Tumor hervorgerufen wurde.

In der vorliegenden Arbeit soll nun anhand dieses Krankengutes der Therapieerfolg und der weitere Verlauf bis 1976 bei den Patienten beurteilt und die Aussagekraft der verwendeten diagnostischen Methoden zur Differentialdiagnose des Cushing-Syndroms beurteilt werden.

II. M E T H O D E

Dieser Arbeit liegen 31 Patienten mit Cushing-Syndrom, die zwischen 1954 und 1976 in der Medizinischen Poliklinik Tübingen untersucht wurden, zugrunde. Alle Patienten wurden einer Adrenalektomie zugeführt. Mit Ausnahme einer Patientin (E.Kr.) wurden alle Adrenalektomien in der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen vorgenommen. Bei einer Patientin (I.Bi.) wurde eine Reoperation wegen eines Rezidivs nach anderorts durchgeführter subtotaler Adrenalektomie erforderlich. Drei Patienten (M.Ha., G.St., A.Sch.) waren vor ihrer Einweisung in die Medizinische Poliklinik in einem auswärtigen Krankenhaus mit einer Hypophysenbestrahlung behandelt worden.

Die Krankengeschichten der Patienten wurden ausgewertet. Viele Patienten erschienen zu regelmäßigen ambulanten und stationären Kontrollen, so daß diese Aufzeichnungen gute Auskünfte über den Verlauf gaben. Um aber Aufschlüsse über das weitere Ergehen aller Erkrankten nach der Operation zu erlangen, wurden alle Patienten angeschrieben und zu einer Nachuntersuchung eingeladen.

Es ließ sich durch Nachfrage bei den Angehörigen und Hausärzten ermitteln, daß inzwischen (bis Dezember 1976) 9 Patienten verstorben waren.

Mit drei Patienten (L.Te., W.No., K.Ha.) bestand lediglich brieflicher Kontakt. Zwei Patientinnen (L.Te., W.No.) konnten wegen einem Kuraufenthalt nicht an den Nachuntersuchungen teilnehmen, während ein Patient (K.Ha.) seit 6 Jahren jegliche Behandlung ablehnte. Mit einer jetzt in Ungarn lebenden Patientin (V.Pr.) bestand kein Kontakt.

17 der überlebenden Patienten konnten dann im Jahre 1976, eine Patientin Ende 1975, nachuntersucht werden; davon 15 stationär und drei ambulant.

III. E R G E B N I S S E

1. Erkrankungsalter, Geschlechtsverteilung und histologische Diagnose

Die Erkrankung trat bei unseren 31 Patienten vorwiegend zwischen dem 3. und 5. Dezennium auf mit einem Häufigkeitsgipfel um das 30. Lebensjahr (Abb.1).
In der folgenden Tabelle 1 wird die Beziehung zwischen dem Geschlecht und dem Alter beim Auftreten der ersten Symptome gezeigt.

Jahre		11-20	21-30	31-40	41-50	51-60
Hyper-	m	1	1	3	-	-
plasie	w	3	6	6	6	-
Adenom	m	-	-	-	-	-
	w	1	1	-	2	-
NNR-	m	-	-	-	-	-
Carcinom	w	-	-	-	-	1

Tabelle 1: Alter beim Auftreten der ersten Symptome

9 Patientinnen bemerkten die ersten Krankheitssymptome im Anschluß an eine Schwangerschaft. Bei einer Patientin (J.Fr.) entwickelte sich möglicherweise unter der Einnahme von Ovulationshemmern ein Cushing-Syndrom.

Abbildung 2 zeigt die Altersverteilung der 31 Cushing-Patienten zum Zeitpunkt der ersten Operation. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 36 Jahre. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Operation 13 Jahre und der älteste 54 Jahre alt (Tab.2).

Zwischen dem Beginn der Krankheitssymptome und dem Zeitpunkt der Operation verstrichen bei den NNR-Hyperplasien durchschnittlich 4,6 Jahre, bei den NNR-Adenomen 1,3 Jahre (ohne Berücksichtigung der langen Symptomendauer bei

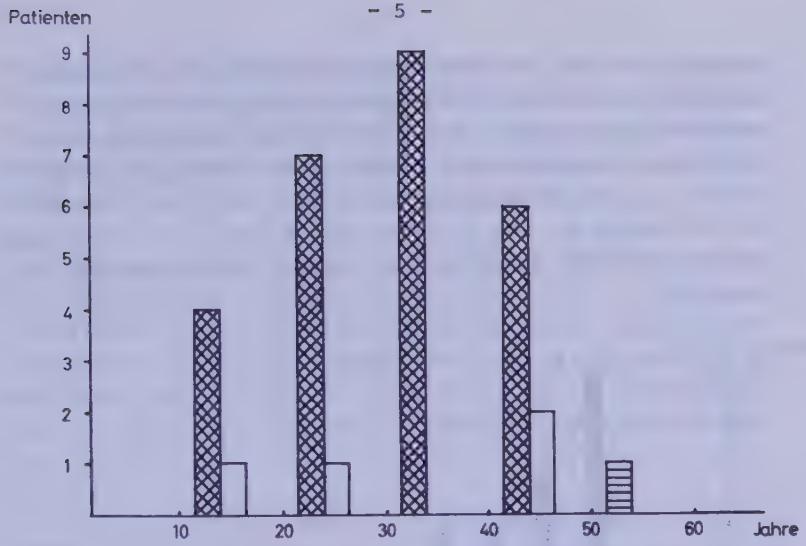

Abb. 1: Erkrankungsalter der 31 Cushing-Patienten

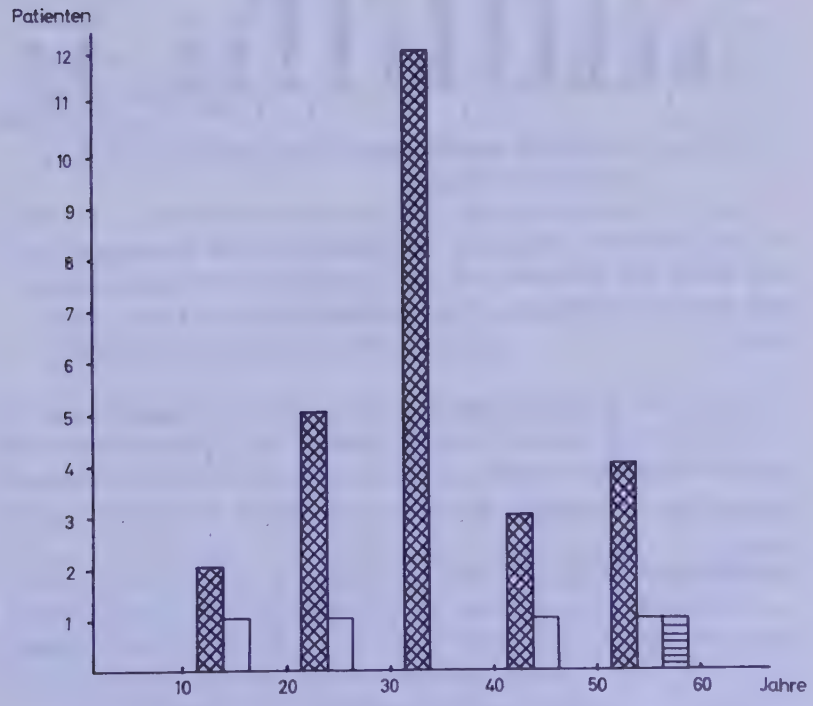

Abb. 2: Altersverteilung bei der ersten Operation

Patientin C.Mo.), beim NNR-Carcinom hingegen nur 2 Monate. Abbildung 3 zeigt die große Streuung der Zeitdauer des Bestehens der Symptome. Das Vollbild des Cushing-Syndroms entwickelte sich bei einer Patientin mit NNR-Hyperplasie (A.Sch.) innerhalb eines halben Jahres, bei einer Patientin mit NNR-Adenom (C.Mo.) im Laufe von 13 Jahren. Bei 22 Patienten bestanden die Symptome nicht länger als 6 Jahre vor der Operation.

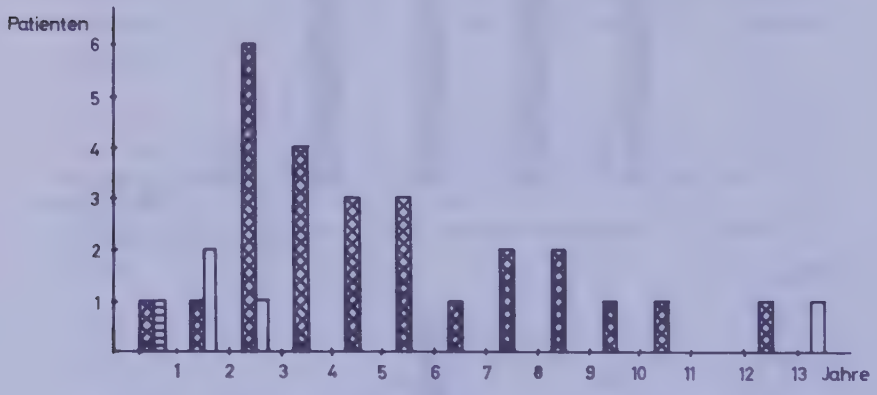

Abb. 3: Zeitdauer des Bestehens der Symptome vor der ersten Operation

In der folgenden Tabelle 2 wird das Alter der Patienten und die Dauer der Symptome zur Zeit der ersten Operation sowie der Beobachtungszeitraum des postoperativen Verlaufs angegeben.

	Alter (Jahre)		Verlaufsbeob.		Sympt.dauer	
	Sch	M	Sch	M	Sch	M
Hyperplasie	13-54	36,1	1Mon. -22J.	8,1	6 Mon. -12J.	4,6
NNR-Adenom	20-49	36,8	1-15	8,3	1-13	1,3
NNR-Carcinom	53	53	9	9	2 Mon.	2 Mon.

Tabelle 2 Sch: Schwankungsbreite M: Mittelwert

Die mittlere Verlaufsbeobachtung nach der Adrenalektomie betrug sowohl bei den wegen einer NNR-Hyperplasie als auch bei den wegen eines NNR-Tumors adrenalektomierten Patienten 8 Jahre. Bei einer Patientin mit NNR-Hyperplasie (E.Kr.) wurde der Verlauf seit 22 Jahren beobachtet.

In unserem Krankengut fand sich ein deutliches Überwiegen des weiblichen Geschlechts mit 26 zu 5.
Als Ursache für das Cushing-Syndrom ergab die histologische Untersuchung in 26 Fällen eine NNR-Hyperplasie, in 4 ein NNR-Adenom und in einem Fall ein NNR-Carcinom. Auffallend ist, daß bei allen fünf Männern eine NNR-Hyperplasie vorlag (Tab.3).

	Gesamtzahl	in %	Frauen:Männer	in %
Hyperplasie	26	84	21 : 5	81 : 19
NNR-Adenom	4	13	4 : 0	100 : 0
NNR-Carcinom	1	3	1 : 0	100 : 0

Tabelle 3: Beziehung zwischen der histologischen Diagnose und dem Geschlecht

2. Anamnestische und klinische Befunde

In der folgenden Abbildung 4 wird die Häufigkeitsverteilung der wichtigsten in den Krankengeschichten dokumentierten Symptome und klinischen Befunde unserer 31 Cushing-Patienten bei ihrer ersten stationären Aufnahme wiedergegeben.

Die Stammfettsucht, zusammen mit dem violett-roten Vollmondgesicht das häufigste Symptom, war bei 30 Patienten vorhanden, allerdings in verschiedenen Ausprägungsgraden. Büffelhöcker zeigten sich bei 25 Patienten.

Bei 7 Patienten führte die Stammfettsucht zu keiner Überschreitung des Normalgewichtes. Unter den 19 Patienten, die ein Übergewicht von mehr als 10 % hatten, waren drei Patienten, bei denen ein erhebliches Übergewicht von 43 %, 53 % und 76 % nach Broca festgestellt wurde.

Eine Gewichtszunahme bei gleichzeitiger Abmagerung der Extremitäten ging den anderen charakteristischen Symptomen der Erkrankung voraus. 7 Patientinnen gaben an, daß die Gewichtszunahme nach einer Schwangerschaft begonnen habe.

Bei 26 Patienten bestand ein auffallender Muskelschwund an den proximalen Extremitäten, der für die Muskelschwäche verantwortlich war. Kraftlosigkeit, starke Ermüdbarkeit und Abnahme der früheren Leistungsfähigkeit waren die Hauptklagen dieser Patienten bei der Aufnahme.

Ein Hirsutismus entwickelte sich bei 24 Frauen. Bei 10 Patientinnen war der Bartwuchs so ausgeprägt, daß sie sich täglich rasieren mußten. Bei einer Patientin (M.Ha.) waren sogar zwei Rasuren täglich erforderlich. Bemerkenswert ist, daß diese 10 Patientinnen mit starkem Hirsutismus NNR-Hyperplasien hatten.

Die Hälfte aller Patienten hatte eine Akne.

14 der 15 Patientinnen im geschlechtsreifen Alter hatten Zyklusstörungen: 8 Amenorrhoe, 4 Oligomenorrhoe, eine Hypomenorrhoe und eine Polymenorrhoe.
Bei den 4 erwachsenen Männern führte die Erkrankung zur Minderung der Potenz und bei einem zu reduzierter Libido.

Die für das Cushing-Syndrom als typisch bekannten breiten, violett-roten Striae fehlten bei 8 Patienten.
Eine Neigung zur Hämatombildung der Haut ließ sich bei 16 Patienten finden, während der Rumpel-Leedè, der zum Nachweis einer Gefäßbrüchigkeit durchgeführt wurde, nur bei 11 Patienten positiv ausfiel. Bei mehreren Patienten

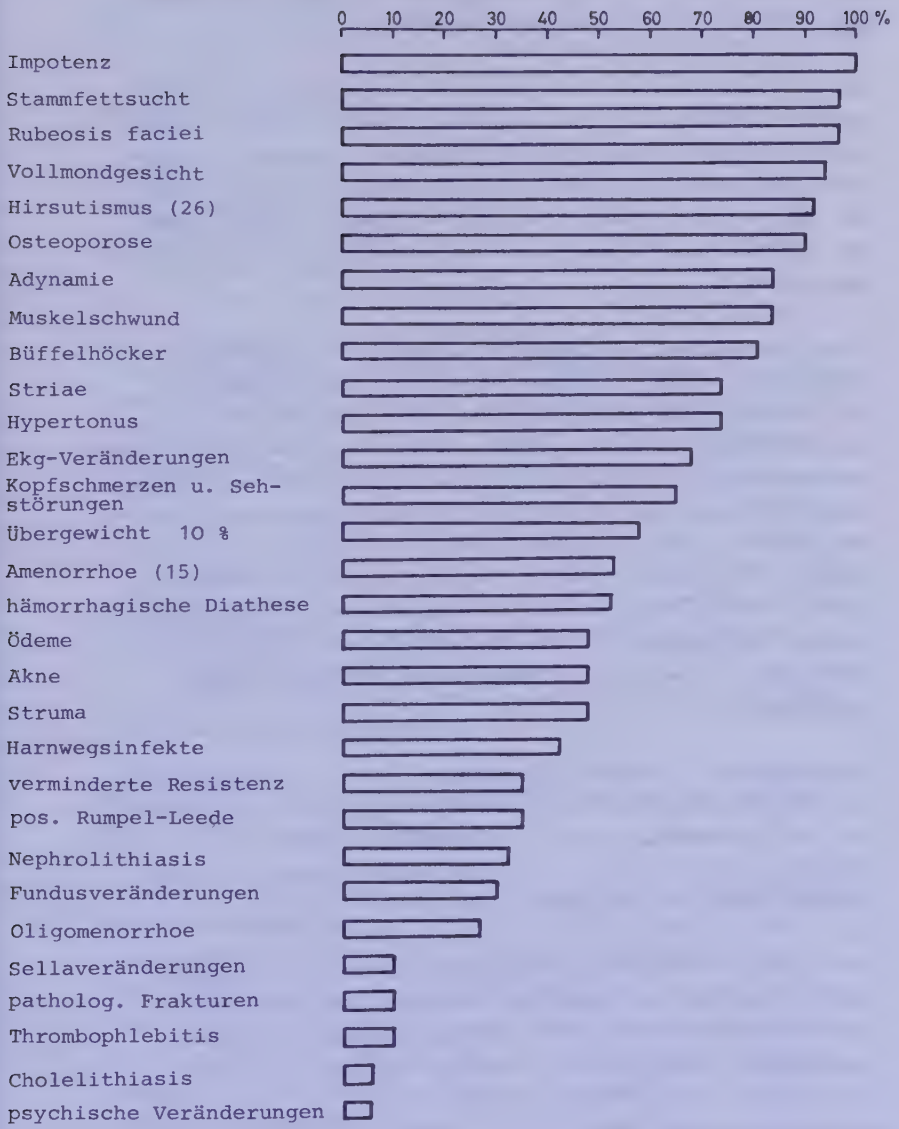

Abb. 4: Prozentuale Verteilung der klinischen Symptome bei der ersten Aufnahme

war es der Fall, daß Spontanhämatome vorlagen, der Rumpel-Leede jedoch negativ war oder umgekehrt.

Bei 11 Patienten war eine schlechte Wundheilung und eine erhöhte Anfälligkeit für Hautinfektionen vorhanden: schwer therapierbare Mykosen, rezidivierende Pyodermien, Abszeßbildungen und Ulcera crura. Die Resistenzminderung stand bei zwei Patientinnen (M.Ha., S.Mo.) ganz im Vordergrund der Beschwerden. Harnwegsinfekte wurden bei 13 Patientinnen festgestellt.

Eine Osteoporose, vorwiegend im Bereich der Lendenwirbelsäule, war bei 28 Patienten röntgenologisch nachweisbar. Die Hälfte dieser Patienten klagte über Rückenschmerzen. Bei drei Männern (H.Ba., G.St., K.Sp.) und einer Frau (H.We.) beherrschten die durch die schwere Osteoporose verursachten Rückenschmerzen das klinische Bild. Die Osteoporose führte bei zwei von ihnen zu multiplen Rippenfrakturen. Bei einer weiteren Patientin (S.Mo.), die nur geringe Beschwerden hatte, konnten röntgenologisch Rippenfrakturen festgestellt werden. Die Patientin J.Fr. zog sich in der präoperativen Phase beim Öffnen eines Einmachglases multiple Rippenfrakturen zu.

Eine Hypertonie hatten 23 Patienten. Unter diesen befanden sich 10 Patienten mit einer schweren Hypertonie mit Werten von 180/100 mmHg und mehr. Der höchste gemessene systolische Druck war 240/150 (G.St.) und der höchste diastolisch gemessene Druck 200/160 mmHg (G.Gr.).

Das Ausmaß der Hypertonie stand bei unseren Patienten in keiner Relation zur Dauer der Krankheitsentwicklung. Bei 9 Patienten wurden jedoch hypertonische Fundusveränderungen beobachtet (39 % der Hypertoniker).

Ekg-Veränderungen wurden bei 21 sowohl hypertonen als auch normotonen Patienten registriert. Dabei handelte es sich in 12 Fällen um Endschwankungsveränderungen.

Bei 11 Patienten mit einer Hypertonie war eine Linksherzbelastung nachweisbar. Bei 15 Patienten entwickelten sich - unabhängig von der Blutdruckhöhe - prätibiale Ödeme. Drei dieser Patienten hatten außerdem noch periorbitale Ödeme.

Sehstörungen waren bei 11 Patienten vorhanden; 7 der Patienten gaben die Sehstörungen in Form von Schleier- oder Verschwommensehen an. Über Kopfschmerzen klagten 17 Patienten. Diese Kopfschmerzen wurden meist in der Stirn- oder Schläfengegend angegeben; einige verspürten ein dumpfes Druckgefühl über den Augen.
9 Patienten klagten sowohl über Kopfschmerzen als auch über Sehstörungen. Drei der 9 Patienten hatten keinen erhöhten Blutdruck. Insgesamt klagten 5 der 8 normotonen Patienten über Kopfschmerzen und/oder Sehstörungen.

10 unserer Patienten hatten Nierensteine. Bei 9 kam es zu Nierensteinkoliken, bei einigen mit Steinabgang. Eine Patientin (I.Bi.), die bereits wegen beidseitiger Nierenbeckenausgußsteinen operiert wurde, hatte ein Nierenbeckenausgußstein-Rezidiv.
Gallensteine wurden bei zwei Patientinnen (J.Fr., F.Wo.) röntgenologisch nachgewiesen.

Eine diffus vergrößerte Schilddrüse war bei der Hälfte der Patienten zu tasten.

Mehrere Patienten gaben ein Nachlassen des Gedächtnisses, Konzentrationsschwäche und Interesselosigkeit an. Bei zwei Patientinnen (A.Sch.,M.Bi.) zeigten sich darüber hinaus ausgeprägte psychische Veränderungen. Bei Patientin A.Sch. traten paranoide Zustände auf. Patientin M.Bi. entwickelte nach anfänglicher Nervosität und Nachlassen des Gedächtnisses nach der Adrenalektomie ein endokrines Psychosyndrom mit Suizidversuchen.

Sellaveränderungen wurden bei drei Patientinnen röntgenologisch festgestellt: eine ballonförmige Ausweitung der Sella

mit Vertiefung des Sellabodens (M.Bi.), eine asymmetrische Ausweitung (S.Mo.) und eine deutlich nach dorsocaudal ausgeweitete Sella (J.Fr.).

Gesichtsfeldausfälle konnten bei keinem Patienten nachgewiesen werden; lediglich bei S.Mo. war die Lichtunterscheidungsempfindlichkeit herabgesetzt.

3. Laborbefunde

3.1. Darstellung und Auswertung der laborchemischen Untersuchungsbefunde

In der folgenden Tabelle 4 wird eine Übersicht über die Laborbefunde der 31 Cushing-Patienten bei der ersten stationären Aufnahme gegeben.
Bei der Auswertung der laborchemischen Untersuchungsergebnisse wurden die in Tabelle 4 angegebenen Normalwerte des Labors der Med. Poliklinik zugrunde gelegt:

Polyglobulie: bei Frauen (Männer): Hb-Werte über 15 (16) g% und mehr als 4,5 (5,5) Mill. Ery/mm^3.

Alkalose: ph über 7,44 erhöht und Bikarbonatkonzentration über 26 mval/l.

Glukoseintoleranz: Bei nicht manifestem Diabetes mellitus wurde eine orale Glukosebelastung mit 100 g Glukose durchgeführt. Eine diabetische Stoffwechsellage wurde angenommen, wenn der Blutzucker eine Stunde nach Glukoseverabreichung über 180 mg% und nach zwei Stunden über 130 mg% betrug.

Das Übergewicht wurde mit Hilfe der Broca'schen Formel ermittelt:

$$\text{Übergewicht} = \frac{\text{Körpergewicht}}{\text{Größe in cm} - 100}$$

Lagen für einen Parameter mehrere Bestimmungen vor, so wurde der Mittelwert gebildet. Parameter, für die bei einem Patienten keine Bestimmungen durchgeführt wurden, sind mit (-) gekennzeichnet.

Plasmaelektrolyte	mval/l	mg%
Natrium	137 - 145	315 - 340
Kalium	3,6 - 4,5	14,0 - 17,5
Chlorid	97 - 107	343 - 379
Calcium	4,5 - 5,4	8,5 - 10,5
Phosphat		2,5 - 4,8

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG):
Männer 8/18 , Frauen 11/20 mm n. W.

Die Häufigkeit der typischen Laborbefunde exklusive Resultate der Steroiduntersuchungen ist in Abbildung 5 graphisch dargestellt.

3.2. Blutbild

Eine Erhöhung der Erythrozyten beobachteten wir bei 17 und eine Erhöhung der Hb-Werte bei 13 Patienten. Eine leichte Polyglobulie war bei 6 Patienten festzustellen, während drei Patientinnen (E.Fr., H.Wä., G.Gr.) eine ausgeprägte Polyglobulie mit Hb größer 16 g% und mehr als 5,5 Mill. Erythrozyten/mm^3 aufwiesen.

Die Leukozyten waren bei 16 Patienten erhöht. Bei 6 Patienten ließ sich eine Leukozytose mit mehr als 12 000 finden. Die höchsten Werte mit 20 000 wurden bei Patientin E.Fr., bei der auch die Polyglobulie besonders ausgeprägt war, beobachtet.

Im Differentialblutbild war bei 18 Patienten eine Lymphopenie und bei 21 eine Eosinopenie zu verzeichnen. Bei einer Patientin (A.Sch.) lag der prozentuale Anteil der Lymphozyten bei 6. Eine ausgeprägte Lymphopenie wiesen auch zwei Patientinnen mit NNR-Adenom auf (E.Se., E.Sp.).

Name	Leuko 4-9000/mm³	Hb g%	Ery Mill/mm³	Thrombo -250000	AEo 80 -360	Lympho 20-40%	Chol -300 mg%	Trigl -150 mg%	Na mval/l mg%
E.Kr.	9 100	15,3	4,8	-	32	21	253	-	-
J.Fr.	15 100	13,5	4,6	344 000	3	15	223	-	142
H.Wä.	10 370	16,6	5,5	234 000	99	18	245	-	138
H.Ba.	9 280	12,1	3,9	164 000	30	19	295	-	145
M.Ha.	15 500	14,8	5,2	-	58	21	325	-	358
G.St.	8 100	18,1	4,8	-	22	24	262	-	314
G.Gr.	6 000	16,5	6,6	253 000	13	18	293	-	331
M.Br.	7 730	1o,7	4,7	-	34	23	512	-	316
F.Wo.	9 000	14,2	5,6	202 000	9	19	-	-	148
A.Sch	14 000	13,3	4,1	181 000	0	6	-	-	145
V.Pr.	10 670	14,5	4,7	256 000	49	20	262	-	139
B.He.	10 780	11,5	4,9	-	71	30	287	-	376
I.Bi.	8 300	13,1	3,5	-	58	31	-	-	145
E.We.	5 960	14,8	4,4	139 000	9	30	300	-	143
H.We.	5 500	15,0	4,3	158 000	52	0	255	-	141
M.Fe.	8 100	14,4	4,6	383 000	32	13	243	-	331
M.Bi.	7 200	14,4	4,7	-	58	32	-	-	145
L.Te.	12 530	15,1	4,5	172 000	20	16	270	-	153
E.Fr.	15 070	16,9	5,7	212 000	110	15	282	-	157
T.Sa.	9 600	16,0	4,8	234 000	11	14	274	-	140
K.Ha.	9 500	16,3	5,2	230 000	2	11	266	343	146
H.Sch	8 070	13,7	4,3	190 000	58	18	-	-	143
S.Mo.	7 560	15,9	5,3	282 000	14	34	267	280	145
K.Sp.	1o 590	14,4	4,8	-	62	19	331	-	318
E.Ba.	7 280	16,2	-	149 000	56	22	200	-	138
W.No.	6 250	14,7	3,9	243 000	13	18	195	-	141
E.Sp.	10 570	14,7	4,4	427 000	19	10	224	-	322
E.Se.	12 750	15,8	4,9	-	33	11	224	-	139
C.Mö.	11 360	15,7	5,1	208 000	24	25	344	-	145
C.Mo.	8 930	15,4	4,4	163 000	24	21	310	339	144
H.Kl.	8 070	13,7	4,2	190 000	36	18	180	-	143

Tabelle 4

Kalium mval/l mg%	Chlor. mval/l mg%	Calc.	Phos. mg%	Sre-Bas.-H. ph	HCO_3	Gluk.tol. o.Nü.blut zucker in mg%	BSG	Urin	Über-gew.
16,2	357	1o,8	3,7	-	-	path.	9/18	s	2O%
3,7	89	4,6	3,6	7,44	25,2	path.	23/36	a	O%
4,O	117	9,8	3,3	7,45	25,9	path.	1O/16	s,P	9%
3,8	99,5	4,6	3,o	7,46	26,2	path.	36/64	s,P	1%
15,4	37O	-	-	-	-	path.	-	s	21%
15,7	366	9,7	3,6	-	-	norm.	-	s	2O%
12,3	362	9,5	-	-	-	norm.	1O/34	a	3%
15,4	356	9,6	-	-	-	path.	25/44	s	26%
3,2	1o7	4,5	-	7,52	31,7	144	13/33	s G,P,	25%
3,O	-	4,O	3,O	-	-	175	18/35	a,P, G	16%
3,9	118	1O,2	3,9	7,39	23,O	path.	15/25	s	5%
16,2	345	9,2	2,1	7,51	28,O	164	39/64	s,G	11%
5,O	-	5,1	3,2	-	-	153	37/76	s,G	9%
3,6	125	9,4	2,7	7,4O	25,5	235	45/7O	s,G	15%
4,O	1O5	9,6	2,9	7,45	25,2	211	16/25	s G,P,	14%
16,3	343	1O,1	3,2	-	-	path.	12/27	s	28%
4,4	-	-	-	-	-	19O	7/13	s	1%
2,9	91	4,4	1,5	7,53	27,O	path.	15/4O	n	O%
4,3	-	5,3	3,6	-	-	path.	48/6O	s	76%
3,7	98	4,8	4,2	7,48	27,1	162	5/15	s,G	3O%
3,9	95	4,5	2,6	7,49	26,9	286	7/19	s G,P	53%
4,2	1O9	4,9	2,8	7,49	24,O	path.	14/32	s	15%
4,1	1O8	4,3	2,4	7,38	21,9	147	5/13	s	21%
15,9	359	9,2	3,6	-	-	223	26/59	-	16%
3,5	-	4,7	3,3	7,41	23,9	path.	2/3	s	O%
3,8	-	9,6	1,9	7,42	26,4	norm.	11/32	a	7%
15,7	339	9,5	3,4	-	-	154	3/9	s,G	7%
3,7	-	5,4	-	7,45	24,4	norm.	11/28	s	2%
4,2	1O1	4,8	3,1	7,47	26,O	norm.	3/11	n	43%
4,1	1O5	9,9	3,2	7,45	28,6	167	5/16	a,P	33%
4,2	1O9	4,9	2,8	7,49	24,O	132	14/32	s	19%

Reaktion des Urins: a = alkalisch
s = sauer
n = neutral

P = Proteinurie
G = Glukosurie

Der häufigste Laborbefund war eine Verminderung der absoluten Eosinophilen (AEo). Bei 20 der 29 Patienten mit einer Eosinopenie wurden weniger als 40, bei 5 Patienten sogar weniger als 10 Eos/mm^3 gezählt. Bei Patientin A.Sch. mit der ausgeprägten Lymphopenie von 6 % fanden sich überhaupt keine AEos. Bei zwei Patientinnen lagen die Eos im Normbereich, bei H.Wä. mit 99 und bei E.Fr. mit 82 - 138. Auffallend ist, daß gerade die beiden Patientinnen mit der ausgeprägten Polyglobulie und Leukozytose die höchste Anzahl der Eos/mm^3 aufwiesen, während bei beiden eine mäßige Lymphopenie vorlag. Erwähnenswert ist noch, daß Patientin E.Fr. bei ihrem Cushing-Rezidiv eine absolute Eosinophilie mit Werten bis zu 800 Eos/mm^3 zeigte.

Eine Erhöhung der Thrombozyten ergab sich bei 6 von 22 Patienten. Eine Thrombozytose mit mehr als 300 000 Thrombozyten/mm^3 hatten drei Patienten. Die höchste Thrombozytenzahl mit 427 000 wurde bei einer Patientin mit NNR-Adenom (E.Sp.) beobachtet. Bei einer Patientin mit Thrombophlebitis (H.We.) war die Thrombozytenzahl im Normbereich. Bei den zwei anderen Patienten, die ebenfalls eine Thrombophlebitis hatten, lagen keine Ergebnisse vor.

3.3. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

Eine beschleunigte BSG wurde bei 19 von 29 Patienten beobachtet. Bei 6 Patienten war der 2-Stunden-Wert größer als 50 mm.
Bei den Patienten mit NNR-Hyperplasie waren Erhöhungen der BSG bis 37/76 (I.Bi.) vorhanden, während die Patientin mit NNR-Carcinom (H.Kl.) lediglich eine leicht beschleunigte Senkung von 14/32 mm zeigte.

3.4. Plasmaelektrolyte

Durch die an sich schwache Elektrolytwirkung des übermäßig produzierten Cortisols kam es bei 5 Patienten zu einer Hypokaliämie. Diese ging bei zwei Patienten (F.Wo., L.Te.) mit

Abb. 5: Häufigkeitsverteilung der Laborbefunde bei der ersten Aufnahme

einer metabolischen Alkalose einher. Bei einer Patientin (I.Bi.) war eine Erhöhung des Serumkaliums festzustellen, während bei den anderen Patienten die Kaliumwerte im unteren Normbereich lagen.

Die Serumchloride waren bei 4 von 24 Patienten erniedrigt,

bei 6 Patienten erhöht, bei den anderen 14 waren sie im Normbereich.

Eine Erhöhung des Natriums fand sich bei 6 von 30 Patienten, besonders ausgeprägt bei drei Patientinnen (B.He., E.Fr., L.Te.). Während die Natriumwerte bei einem Patienten (G.St.) im unteren Normbereich lagen, waren sie bei den anderen 23 Patienten im Bereich der Norm.

Bei 3 von 29 Patienten war das Serumcalcium erniedrigt. Eine ausgeprägte Hypokalzämie zeigte sich jedoch nur bei Patientin A.Sch..

Eine Hypophosphatämie konnte bei 4 von 25 Patienten beobachtet werden, wobei zwei Patientinnen (L.Te., W.No.) stark erniedrigte Werte aufwiesen.

3.5. Säure-Basen-Haushalt

Eine Alkalose wiesen 7 von 19 Patienten auf. Bei Patientin F.Wo. wurde eine hypokaliämische metabolische und bei L.Te. eine hypokaliämische, hypochlorämische metabolische Alkalose gefunden.

3.6. Serumcholesterin und Blutfette

Eine Erhöhung der Cholesterinwerte zeigten 18 von 26 Patienten, darunter 5 Patienten mit einer Cholesterinämie von über 300 mg%. Der höchste Wert mit 512 mg% wurde bei Patientin M.Br. gemessen.
Eine Erhöhung der veresterten Fettsäuren war bei 7 von 30 Patienten vorhanden. Der höchste Wert betrug 698 mg% (L.Te.).
Die Triglyceride wurden bei drei Patienten bestimmt; bei allen wurde eine starke Erhöhung beobachtet.

3.7. Urinreaktion, Protein- und Glukosurie

Eine alkalische Reaktion des Urins zeigten 5, eine saure Reaktion 23 Patienten.
Bei 9 Patienten wurde Glukose, bei 7 Protein im Urin nachge-

wiesen. Eine Glukos- und Proteinurie bestand bei 4 Patienten. Im Urin wurden bis zu 35 g Glukose/d gefunden (T.Sa.).

3.8. Zuckerstoffwechsel

Einen manifesten Diabetes mellitus mit Nüchternblutzuckerwerten von 132 - 286 mg% wiesen 14 von 31 Patienten auf. Eine pathologische Glukosetoleranz bei der oralen Glukosebelastung zeigten 12 der 17 Patienten, die keinen manifesten Diabetes hatten. - Der Diabetes mußte bei 4 Patienten mit Insulin, bei 6 mit oralen Antidiabetica therapiert werden.

4. Steroiduntersuchungen

Zur Sicherung der klinischen Diagnose wurden Hormonbestimmungen durchgeführt. Es sollte bestätigt werden, daß ein Hypercortisolismus vorliegt. Verschiedene endokrinologische Funktionsteste wurden angewendet, um zwischen adrenalem und hypophysär bedingtem Cushing-Syndrom differenzieren zu können.

Die 17-Hydroxycorticosteroide (Porter-Silber-Chromogene) im 24-Std.-Urin wurden quantitativ bis 1960 nach der Methode von Porter und Silber (1950), nach 1960 nach der Methode von Peterson et al. (1955) bestimmt, die 17-Ketosteroide (17-Keto) nach Zimmermann et al. (1952) und die Plasmacorticosteroide fluorimetrisch nach Mattingly (1962). Als Normalwerte wurden angenommen:

Urin-PSC	bis zum Jahre 1960	:	5,2 - 10,8 mg/d
	nach 1960	:	3,0 - 7,0 mg/d
Urin-17-Keto	Männer	:	9,3 - 14,0 mg/d
	Frauen	:	9,0 - 11,3 mg/d
Plasmacortisol (PC)	um 8^{00}	:	bis 16 µg/100 ml
	um 16^{00}	:	bis 8 µg/100 ml (µg%)

Wurden bei einem Patienten mehrere Bestimmungen durchgeführt, so wurde der Mittelwert gebildet und mit der Schwankungsbreite angegeben.

Name Dat.	Plasmacortisol µg/100 ml 8^{00}	 16^{00}	Urincort. µg/d 200	PSC mg/d	17-Keto mg/d
E.Kr. 12(54)	-	-	-	37,4 23,6/69,3	16,2 10,7/20,5
J.Fr. 8(68)	16,7	20,5	813 759/867	8,0 5,8/11,0	13,1
H.Wä. 6(73)	20,9	21,0	319	-	11,5
H.Ba. 6(70)	27,6	21,6	274 210/341	4,9	5,8 5,2/6,3
M.Ha. 7(60)	-	-	-	17,4 14,7/19,9	31,1 30,6/31,6
G.St. 8(57)	-	-	-	17,1 12,3/25,4	20,2 17,0/23,3
G.Gr. 4(58)	-	-	-	19,8 16,6/26,1	8,8 7,3/10,0
M.Br. 6(60)	-	-	-	19,3 13,7/26,8	9,1 7,2/10,5
F.Wo. 10(65)	27,6 24,9/35,7	25,0 24,9/25,1	264 187/349	5,0 2,5/8,4	6,2 4,2/8,5
A.Sch 6(66)	37,6 26,9/5o,1	25,1 19,3/30,8	702 316/1329	13,2 9,1/17,2	38,6 31,2/46,0
V.Pr. 5(71)	38,0	-	172	7,3	11,5 9,6/14,3
B.He. 3(60)	-	-	-	18,8 14,8/25,7	16,3
I.Bi. 7(65)	26,5	20,0 13,3/26,7	606	9,9 9,6/10,1	7,6 5,3/11,1
E.We. 5(71)	25,9 2o,8/28,3	21,6 17,1/26,0	266 200/369	7,3 6,2/7,5	11,9 9,4/13,6
H.We. 2(72)	23,1	-	308	7,1	18,9
M.Fe. 9(59)	-	-	-	19,1 13,6/25,0	31,7 28,9/34,9
M.Bi. 1(65)	15,6	13,4	326 179/344	9,9 9,3/10,6	12,8 11,9/13,9
L.Te. 11(65)	17,6	17,9	287 266/326	6,4 5,7/7,2	11,6 9,3/12,6
E.Fr. 9(65)	20,0	16,9	251	8,6 7,5/9,9	38,6 35,0/40,6
T.Sa. 3(66)	17,8 13,5/19,3	15,4	508 496/521	8,6 6,8/11,7	22,9 17,1/29,5
K.Ha. 6(66)	18,6	14,3	610	13,0 10,0/18,3	24,5 6,0/32,4

Name	Plasmacortisol 8^{00}	Plasmacortisol 16^{00}	Urincort.	PSC	17-Keto
H.Sch 6(66)	7,1	10,7	-	6,2	22,1
S.Mo. 4(75)	13,1 11,2/15,6	14,9	85	20,0 17,0/23,0	15,5 14,5/16,5
K.Sp. 5(59)	-	-	-	27,3 20,5/34,7	23,7
E.Ba. 5(70)	41,8 30,6/52,9	30,3 23,8/36,8	596 382/763	7,8 6,3/9,2	15,8 13,5/18,0
W.No. 1(72)	29,8 23,1/34,3	24,0 20,6/26,0	357 305/386	7,6	18,6
E.Sp. 4(59)	-	-	-	19,7 15,7/23,3	16,9 7,7/29,6
E.Se. 3(66)	10,7 7,1/14,3	10,7	436 232/499	5,8 3,3/9,7	22,7 12,0/39,0
C.Mö. 2(67)	-	24,9	433	9,5 5,3/15,6	8,0 7,1/10,9
C.Mo. 10(71)	14,9	12,7	-	3,2	8,8
H.Kl. 1(67)	14,3	24,9	496 357/771	9,4	29,8 28,1/31,5

Tabelle 5: Ergebnisse der Hormonbestimmungen bei der Aufnahme

4.1. Die Hydroxycorticosteroid-Ausscheidung im Urin

Ein indirekter Nachweis des Hypercortisolismus kann durch die Messung der PSC im 24-Std.-Urin geführt werden.
Bei 18 von 25 NNR-Hyperplasien waren die PSC erhöht, bei 3 (V.Pr., E.We., H.We.) im oberen Bereich der Norm bzw. gering darüber und bei 4 im Normbereich (L.Te., H.Sch., H.Ba. und F.Wo.).
Zwei von den 4 NNR-Adenomen und die Patientin mit dem NNR-Carcinom (H.Kl.) zeigten ebenfalls erhöhte PSC im Urin.

4.2. 17-Ketosteroid-Ausscheidung im Urin

17 von 26 Patienten mit NNR-Hyperplasie wiesen eine erhöhte, 4 eine mäßig erhöhte und 5 eine normale 17-Keto-Ausscheidung auf.
Auch bei zwei der 4 Patientinnen mit NNR-Adenom fanden sich erhöhte Urin-17-Ketosteroide. Die Patientin H.Kl. mit dem NNR-Carcinom hatte zwar mit 29,8 mg/d stark erhöhte Urin-17-Keto, jedoch zeigten 4 Patienten mit NNR-Hyperplasie noch höhere 17-Keto-Werte.

4.3. Urincortisol-Ausscheidung

15 von 17 Patienten mit NNR-Hyperplasie wiesen eine erhöhte Urincortisol-Ausscheidung auf, ebenfalls die beiden Patientinnen mit NNR-Adenom, bei denen das Urincortisol bestimmt wurde, und die Patientin mit dem NNR-Carcinom.
Von den zwei Patientinnen, die ein im Normbereich liegendes Urincortisol hatten, wies S.Mo. auch ein relativ niedriges Plasmacortisol (13,1 µg%) auf, während bei V.Pr. das Plasmacortisol mit 38,0 µg% stark erhöht war.
Es ist durchaus möglich, daß diesen beiden niederen Urincortisol-Ausscheidungen eine Sammelungenauigkeit zugrunde lag.
Um eine vermehrte Ausscheidung mit Sicherheit annehmen zu können, sind wiederholte Bestimmungen notwendig. Bei beiden wurde jedoch nur ein 24-Std.-Urin, bei den anderen Patienten dagegen wurden mehrere bestimmt.

6 Patienten mit NNR-Hyperplasie, die beiden mit NNR-Adenom (E.Se., C.Mö.) und die Patientin mit NNR-Carcinom schieden mehr als 400 µg Urincortisol/d aus. Das Urincortisol der Patientin mit NNR-Carcinom lag in der gleichen Größenordnung wie das der NNR-Adenome.
Ein Urincortisol über 600 µg/d wurde bei 4 Patienten mit NNR-Hyperplasie gemessen. Bei A.Sch., die auch sehr hohe Plasmacortisolwerte aufwies, wurden bis zu 1329 µg Urincortisol/d festgestellt. Bei ihr wurden auch die höchsten Urin-17-Keto-Werte gemessen. Die höchste durchschnittliche

Urincortisol-Ausscheidung mit 813 µg/d wurde bei Pat. J.Fr. beobachtet. Bei Pat. K.Ha. fand sich ein relativ hohes Urincortisol mit 610 µg/d bei niederen Plasmacortisolwerten.

4.4. Plasmacortisol

Beim Gesunden lassen sich während des Tages erhebliche Schwankungen des Plasmacortisolspiegels beobachten, wobei die Spitzenwerte am frühen Morgen und die Minimalwerte zu Beginn der Nacht nachweisbar sind.
Plasmacortisolbestimmungen wurden bei 22 der 31 Patienten durchgeführt.
Bei 10 von 18 Patienten mit NNR-Hyperplasie war das PC stark, bei 6 leicht erhöht; bei einer von 3 Patientinnen mit NNR-Adenom und der Patientin mit NNR-Carcinom war das PC ebenfalls erhöht.
Bei den 3 Patienten mit NNR-Hyperplasie und den 2 mit NNR-Adenom, bei denen das PC im Normbereich lag, war die normale Tagesrhythmik jedoch aufgehoben.

Die Tagesprofile von 19 Patienten (16 NNR-Hyperplasien, 2 NNR-Adenome und 1 NNR-Carcinom) sind in Abbildung 6 und 7 graphisch dargestellt.

Lediglich bei zwei Patienten (A.Sch., E.Ba.), die zugleich das höchste PC mit Sekretionsspitzen über 50 bzw. 52 µg% aufwiesen, war eine normale Tagesrhythmik mit hohen Werten morgens und etwas niedrigeren nachmittags zu beobachten.

Bei 9 Patienten mit NNR-Hyperplasie waren nur geringe Schwankungen in der Tagesrhythmik festzustellen, während eine aufgehobene Tagesrhythmik bei 3 Patienten mit NNR-Hyperplasie und den zwei mit NNR-Adenom mit den normalen Plasmacortisolwerten vorlag.

Eine inverse Tagesrhythmik war bei zwei Patienten mit NNR-Hyperplasie (J.Fr., H.Sch.) und besonders ausgeprägt bei H.Kl. mit dem NNR-Carcinom nachweisbar.

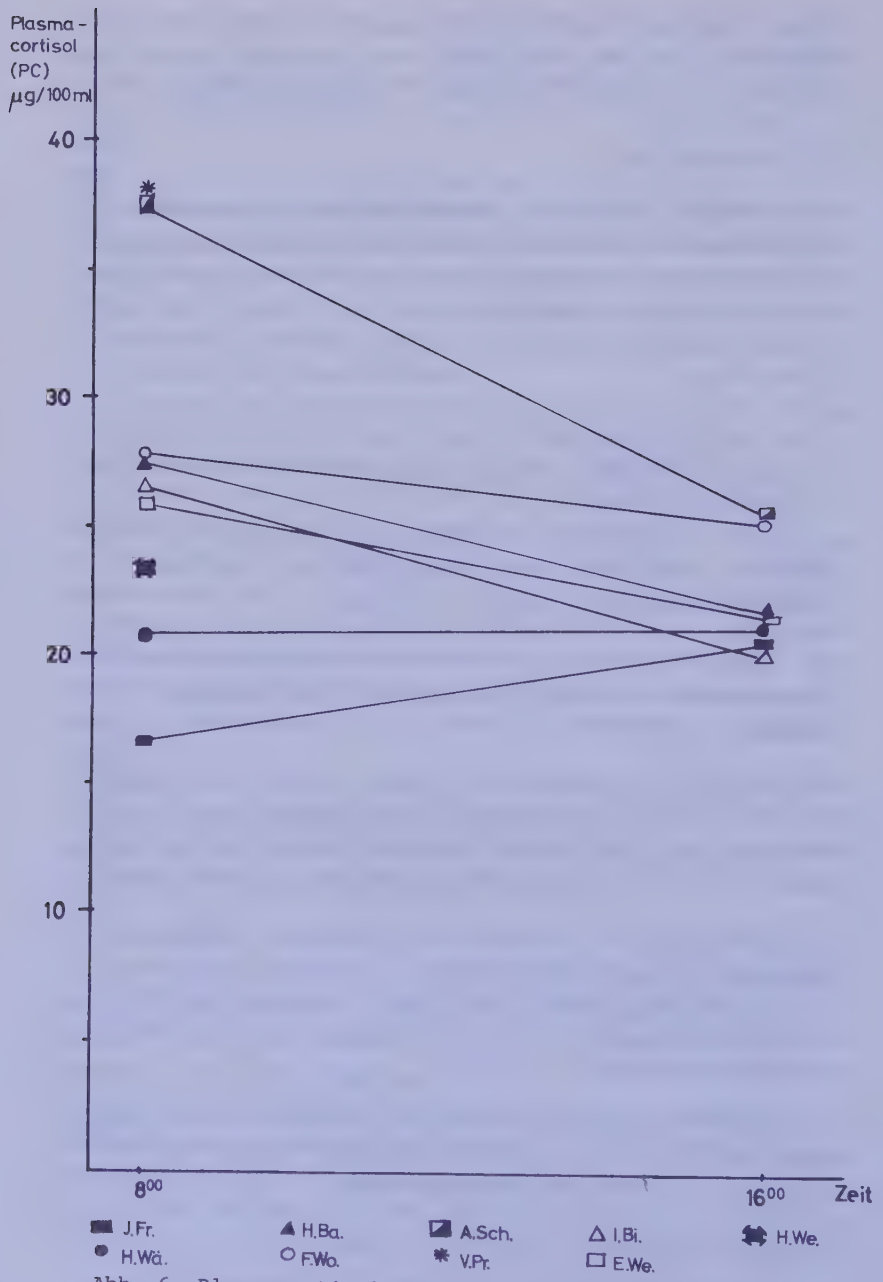

Abb. 6: Plasmacortisol-Tagesprofil vor subtotaler bzw. bilateraler totaler Adrenalektomie

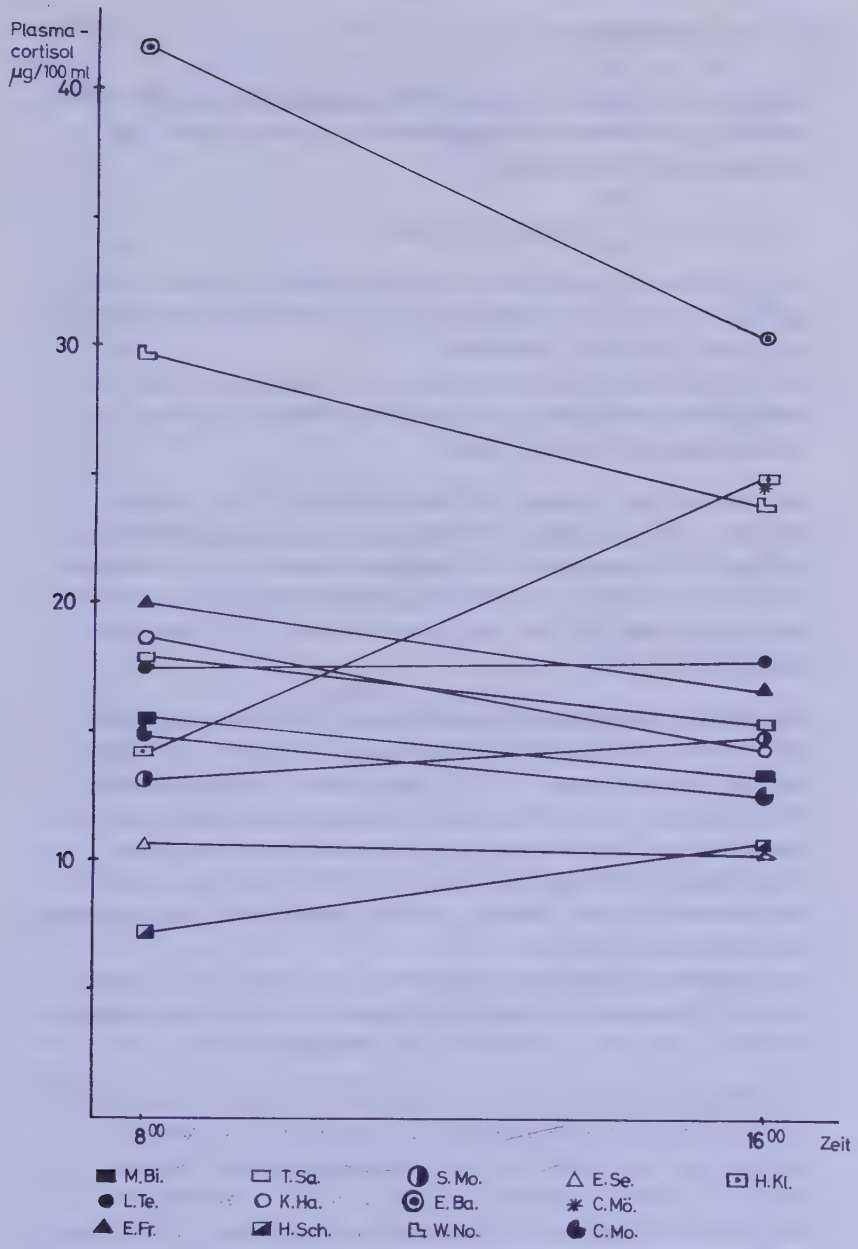

Abb. 7: Plasmacortisol-Tagesprofil vor unilateraler Adrenalektomie

4.5. Funktionsteste

Zur Differenzierung zwischen NNR-Hyperplasie und NNR-Adenom wurden die im folgenden aufgeführten Stimulations- und Hemmungsteste durchgeführt.

4.5.1. A C T H - Stimulationstest

Beim ACTH-Test wurden die 17-Hydroxycorticosteroide vor und nach 6-stündiger ACTH-Infusion im 24-Std.-Urin und/oder im Plasma seit 1964 bestimmt.
Bei NNR-Adenomen ist die erhöhte PSC-Ausscheidung weitgehend ACTH-unabhängig, so daß die Stimulation meist zu keinem Anstieg der PSC führt.

Der Anstieg des Plasma- und Urincortisols, der Urin-PSC und der 17-Keto wurde in Prozent (%) des Ausgangswertes in Tabelle 6 angegeben. Als Normwert wurde der Anstieg des Plasmacortisols bei 25 endokrinologisch gesunden Patienten zugrunde gelegt. Er lag zwischen 201 und 479 % des Ausgangswertes (AW).

Der Anstieg des Plasmacortisols unter ACTH, der bei 7 Patienten mit NNR-Hyperplasie und einer Patientin mit NNR-Adenom bestimmt wurde, ist in Abbildung 8 wiedergegeben. Bei Patientin F.Wo. mit einem destruierenden Hypophysentumor lag der Anstieg mit 171 % des AW unter der Norm. Einen etwas über der Norm liegenden Anstieg zeigten zwei Patientinnen (L.Te., M.Bi.), M.Bi. sowohl vor als auch nach Hypophysenbestrahlung.
Bei Patientin E.Se. mit NNR-Adenom fand sich ein im Normbereich liegender Anstieg des Plasmacortisols, der sogar höher als der von 4 Patienten mit NNR-Hyperplasie war.

Die PSC-Ausscheidung unter Stimulation mit ACTH wurde bei 12 Patienten mit NNR-Hyperplasie und 2 mit NNR-Adenom beobachtet. Bei allen war ein Anstieg der Urin-PSC und auch der 17-Keto mit Ausnahme bei K.Sp. zu verzeichnen. Eine geringe Zunahme der Urin-PSC und auch der 17-Keto war bei 3 Patientinnen mit NNR-Hyperplasie (G.Gr., E.Fr., E.Kr.)

Tabelle 6: A C T H - Teste vor der Adrenalektomie
Anstieg in Prozent des Ausgangswertes (%AW)

Name	Tage/Einheiten	Plasma-cortisol %AW	PSC %AW	17-Keto %AW
E.Kr.				
11.1.55	1 / 20	-	160	139
M.Ha.				
26.7.60	1 / 20	-	260	108
G.St.				
12.8.57	1 / 20	-	256	182
G.Gr.				
11.4.58	1 / 10	-	119	136
M.Br.				
18.6.60	6 / 20 Cortroph.	-	229	205
11.7.60	1 / 20	-	233	177
F.Wo.				
21.10.65	1 / 50 Synacth.	171	-	-
B.He.				
5.4.60	4 / 20 Cortroph.	-	693	493
I.Bi.				
27.7.65	1 / 50 Synacth.	-	461	194
M.Fe.				
17.9.59	1 / 20	-	191	131
M.Bi.				
1.2.65	1 / 50 Synacth.	500	-	-
20.8.65	1 / 50 "n.Hypo.bes.	494	382	259
L.Te.				
2.11.64	1 / 20	537	-	-
E.Fr.				
10.9.65	1 / 0,5mg Aceth.	369	132	120
T.Sa.				
4.4.66	1 / 50 Synacth.	200	356	318
S.Mo.				
25.4.75	1 / 25 Synacth.	282	-	-
K.Sp.				
21.5.59	1 / 20	-	289	97
E.Ba.				
26.5.70	1 / 25 mg Syn.	218	-	-
E.Sp.				
4.5.59	1 / 20	-	315	320
7.9.59	1 / 20	-	338	227
E.Se.				
30.3.66	1 / 50 Synacth.	323	205	114

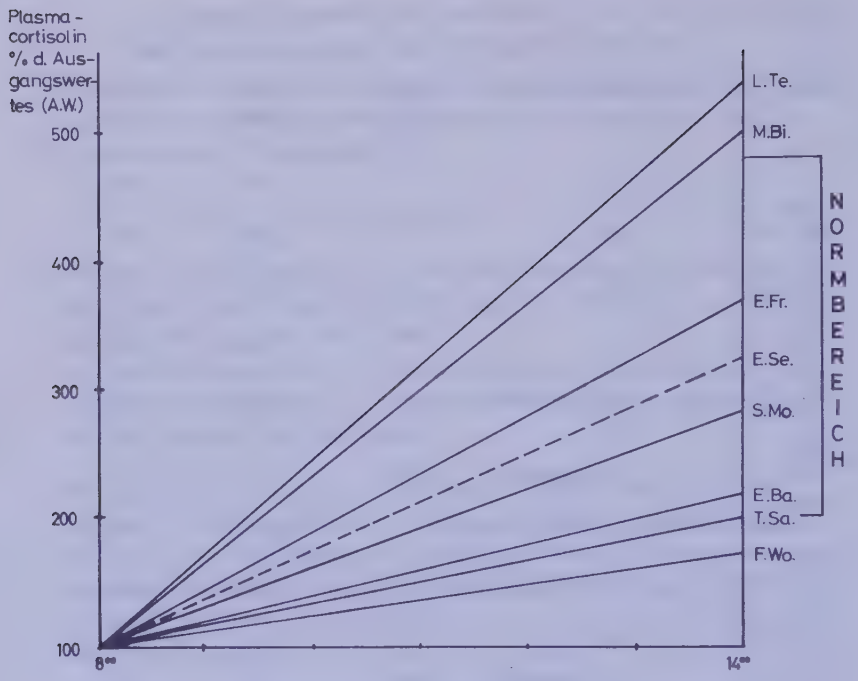

Abb. 8: A C T H - Teste

festzustellen. Auffallend war bei G.Gr. mit einem Hypophysenadenom, daß die 17-Keto einen stärkeren Anstieg zeigten als die Urin-PSC.
Bei 3 Patientinnen mit einer Mischform des M. Cushing (B.He., M.Bi., T.Sa.) war ein beträchtlicher Anstieg der 17-Keto nachweisbar, während bei einem Patienten mit NNR-Hyperplasie (K.Sp.) ein Rückgang der 17-Keto auf 97 % des AW bei einem Anstieg der Urin-PSC auf 289 % auftrat.
Bei T.Sa. ließ sich eine stärkere Zunahme der Urin-PSC als des Plasmacortisols erzielen, während bei M.Bi., E.Fr. und E.Se. die PSC einen geringeren Anstieg zeigten als das Plasmacortisol.

Bei Patientin E.Sp. mit einem NNR-Adenom führte die ACTH-Stimulation zu einer Verdreifachung der PSC und 17-Keto,

bei Patientin E.Se. zu einer Verdopplung der PSC, während die 17-Keto-Ausscheidung völlig unbeeinflußt blieb.
Bei Patientin H.Kl. mit dem NNR-Carcinom wurde kein ACTH-Test vorgenommen.

4.5.2. D e x a m e t h a s o n - Test als ACTH-Hemmungstest

Größere Bedeutung in der Diagnostik des Cushing-Syndroms hat der zweitägige Dexamethason-Test nach Liddle (1960) erreicht.
Wir führten bei unseren Patienten den Dexamethason-Test mit 2, 3, 4, 6 und 8 mg Millicorten, verteilt auf 6-stündliche Dosen, unter gleichzeitiger Bestimmung der Urin-PSC am 2. und 3. Tag durch. Zudem wurde bei einigen Patienten simultan Plasmacortisol um 8^{00} vormittags und um 16^{00} nachmittags bestimmt.

Wird im 2 mg Dexamethason-Test eine Hemmung der Urin-PSC um mehr als 50 % des Leerwertes erzielt, so ist ein Cushing-Syndrom unwahrscheinlich. Beim Cushing-Syndrom ist kein bzw. ein ungenügender Abfall zu erwarten.
Tritt bei Verabreichung von 4, 6 oder 8 mg Dexamethason eine deutliche Hemmung auf mindestens 50 % des Ausgangswertes ein, so ist eine NNR-Hyperplasie wahrscheinlich; lassen sich die 17-Hydroxycorticosteroide jedoch nicht hemmen, besteht Verdacht auf ein NNR-Adenom.

Der 1 mg Dexamethason-Kurztest fand bei unseren Patienten seit 1971 Anwendung. Das Plasmacortisol wurde um 8^{00} und 16^{00} Uhr bestimmt; um 24^{00} Uhr wurde dann 1 mg Dexamethason verabreicht und am anderen Morgen um 8^{00} Uhr wurde wieder das Plasmacortisol bestimmt. Bei Gesunden fällt das Plasmacortisol um mehr als 50 % des AW ab.

1 mg Dexamethason-Kurztest (Tabelle 7 und Abbildung 9)

Den 1 mg Dexamethason-Kurztest führten wir bei 4 Patienten mit NNR-Hyperplasie durch.
Bei Patientin S.Mo. war keine Beeinflussung des Plasma-

cortisols zu erreichen, während Patientin H.Wä. einen Abfall des Plasmacortisols auf 69 % des AW zeigte.
Bei zwei Patientinnen (V.Pr., E.We.) sank das Plasmacortisol auf 19 bzw. 21 % des AW.
Nach einmonatiger Verabreichung von täglich 1 mg Dexamethason konnte bei Patientin T.Sa. ein Rückgang des Plasmacortisols auf 57 %, der Urin-PSC auf 44 % des AW beobachtet werden.

2 und 3 mg Dexamethason-Test (Tabelle 7 und Abbildung 9)

Bei 13 Patienten mit NNR-Hyperplasie und einer Patientin mit NNR-Adenom wurde der 2 bzw. 3 mg Dexamethason-Test angewendet.Das Plasmacortisol wurde bei 6 Patienten mit NNR-Hyperplasie nach Gabe des Millicortens bestimmt. Bei 5 NNR-Hyperplasien wurde das Plasmacortisol um weniger als 50 % des AW gehemmt. Bei E.Ba. konnte das Plasmacortisol nur unbedeutend gehemmt werden, das Urincortisol und die PSC zeigten dagegen eine Hemmung um mehr als 50 % des AW.
Ein Absinken des Plasma- und Urincortisols um mehr als 50 % war bei Patientin H.Wä. zu beobachten, während im 1 mg Dexamethason-Kurztest nur eine geringe Hemmung des Plasmacortisols auftrat.
Bei 3 Patienten mit NNR-Hyperplasie kam es unter Dexamethason sogar zu einem Anstieg der PSC im Urin.
Bei Patientin E.Sp. mit NNR-Adenom wurde nach 5 Tagen je 3 mg Dexamethason lediglich ein geringfügiger Rückgang der Urin-PSC und 17-Keto erzielt.

4 und 6 mg Dexamethason-Test (Tabelle 8 und Abbildung 10)

Beide Patienten mit NNR-Hyperplasie (M.Bi., K.Ha.), bei denen der 4 mg Dexamethason-Test durchgeführt wurde, zeigten einen Rückgang des Plasmacortisols um mehr als 50 %. Während bei K.Ha. nach der Hypophysenbestrahlung das Plasmacortisol vollständig gehemmt werden konnte, waren die PSC nur partiell hemmbar.

Tabelle 7: D e x a m e t h a s o n - Test mit 2 und 3 mg

Hemmung in % des Ausgangswertes

Name Datum	Tage/mg Milli-corten	Plasma-cortisol	Urin-cortisol	PSC	17-Keto
J.Fr. 26.1.70	2 / 2	keine	-	-	-
H.Wä. 1.6.73	2 / 2	43	-	43	16
H.Ba. 25.6.70	2 / 2	77	163	56	112
M.Ha. 28.7.60	2 / 3Florin.	-	-	70	76
G.St. 10.9.57	6 / 3Florin.	-	-	85	82
G.Gr. 17.4.58	4 / 2,5 "	-	-	142	127
M.Br. 27.6.60	6 / 3 "	-	-	119	114
28.7.60	7 / 3 "	-	-	86	-
B.He. 11.5.60	7 / 3 "	-	-	95	95
M.Fe. 28.9.59	6 / 3	-	-	79	80
E.Fr. 23.9.65	5 / 3Fortec.	keine	-	-	86
K.Sp. 13.6.59	8 / 3Florin.	-	-	207	143
E.Ba. 9.6.70	4 / 2	84	49	25	85
W.No. 19.1.72	2 / 2	57	85	78	69
E.Sp. 12.5.59	5 / 3	-	-	86	71
20.9.59	6 / 3	-	-	82	81
H.Wä. 30.5.73	0^{oo}/1 mg M.	69			
15.6.73	/0,5 "	61			
V.Pr. 14.5.71	/1 mg M.	19			
E.We. 10.5.71	/ "	21			
T.Sa. 3.7.66	seit 1 Mon. tgl. 1 mg M.	57	-	44	77
S.Mo. 28.4.75	0^{oo}/ 1 mg M.	keine			

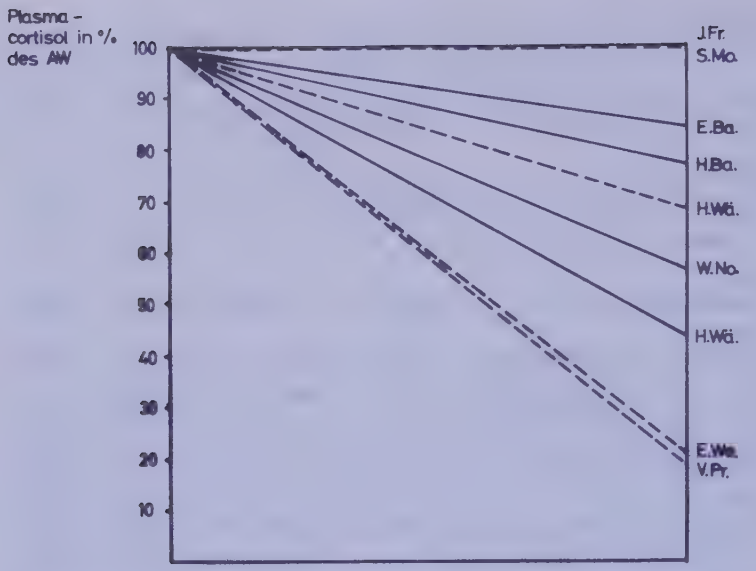

Abb. 9: Dexamethason-Teste mit 1 mg(- - -) und 2 mg(——)

Beim 6 mg Dexamethason-Test wurde das Plasmacortisol bei 7 Patienten mit NNR-Hyperplasie und zwei mit NNR-Adenom bestimmt, die PSC bei 6 Patienten mit NNR-Hyperplasie und 2 mit NNR-Adenom.

Bei 5 Patienten mit NNR-Hyperplasie war eine Hemmung von mehr als 50 % des AW, bei Patientin H.Sch. sogar eine vollständige Hemmung des Plasmacortisols nachweisbar.

Völlig unbeeinflußt blieb das Plasmacortisol bei J.Fr. und F.Wo.. Die PSC und das Urincortisol zeigten bei F.Wo. eine teilweise Hemmbarkeit. Bei J.Fr. war nach einer Elipten-, Metopiron- und 6-Dehydro-16-Methylen-Hydrocortisonbehandlung eine Hemmung des Plasmacortisols auf 32 % und der PSC auf 59 % des AW zu beobachten.

Bei den Patientinnen mit NNR-Adenom fand sich bei E.Se. überhaupt keine Hemmung, während bei C.Mo. das Plasmacortisol auf 85 %, die PSC sogar auf 30 % des Leerwertes abfielen.

Tabelle 8: D e x a m e t h a s o n - Teste mit 4 und 6 mg vor der Adrenalektomie. Hemmung in % des AW

Name Datum	Tage/mg	Milli-corten	Plasma-cortisol	Urin-cortisol	PSC	17-Keto
M.Bi.						
5.10.65	2 / 4		21	-	35	48
K.Ha.						
14.7.66	1 / 4		39	-	54	88
7.11.66	2 / 4	n.Hypo-bestr.	Hemm.	-	76	69
J.Fr.						
18.8.68	2 / 6		keine	87	keine	68
30.8.68	2 / 6		-	Hemm.	14	60
3.5.69	"		32	-	59	27
F.Wo.						
10.11.65	"		keine	65	58	79
V.Pr.						
7.3.71	"		34	-	41	keine
17.5.71	"		8	47	23	34
27.5.71	"		13	-	24	27
H.We.						
26.2.72	"		44	-	11	22
L.Te.						
7.5.64	"		-	-	67	85
12.11.65	"		19	57	-	-
T.Sa.						
31.3.66	"		-	16	-	-
H.Sch.						
5.6.66	"		Hemm.	-	22	keine
E.Ba.						
13.6.70	"		29	29	-	-
E.Se.						
25.3.66	"		keine	keine	keine	-
C.Mo.						
11.10.71	"		85	-	30	89

8 mg Dexamethason-Test (Tabelle 9 und Abbildung 11)

Beim 8 mg Dexamethason-Test wurde das Plasmacortisol bei 11 Patienten (9 mit NNR-Hyperplasie, eine Patientin mit NNR-Adenom und eine mit NNR-Carcinom), die PSC im Urin nur bei 7 NNR-Hyperplasien, dem NNR-Adenom und NNR-Carcinom bestimmt. Bei einer Patientin mit NNR-Hyperplasie (A.Sch.) trat keine

Hemmung, bei 3 Patienten mit NNR-Hyperplasie eine Hemmung von 30 - 40 % und bei den weiteren 5 eine eindeutige Senkung des Plasmacortisols von über 50 % auf.
Bei der Patientin mit NNR-Carcinom wurde keine, bei der mit NNR-Adenom eine geringe hemmende Wirkung erreicht.
Bei den PSC war bei zwei Patienten mit NNR-Hyperplasie keine Hemmung, bei 3 eine Hemmung von 25 - 50 % und bei einem (K.Ha.) ein Abfall um mehr als 50 % zu verzeichnen.

Tabelle 9: D e x a m e t h a s o n - Teste mit 8 mg je 2 Tage. Hemmung in % des AW.

Name Datum	Plasma-cortisol	Urin-cortisol	PSC	17-Keto
H.Wä. 20.6.73	11	-	-	-
H.Ba. 27.6.70	60	79	71	94
F.Wo. 25.10.65	71	55	79	46
A.Sch. 9.6.66	keine	-	keine	keine
E.We. 13.2.72	63	54	69	93
T.Sa. 16.4.66	Hemm.	49	63	90
K.Ha. 11.6.66	Hemm.	-	31	88
H.Sch. 5.1.67	-	-	keine	60
S.Mo. 30.4.75	38	-	-	-
W.No. 21.1.72	48	61	-	-
C.Mö. 4.2.67	86	-	-	-
8.2.67	-	-	keine	keine
20.2.67	-	-	keine	keine
H.Kl. 23.1.67	keine	keine	96	keine

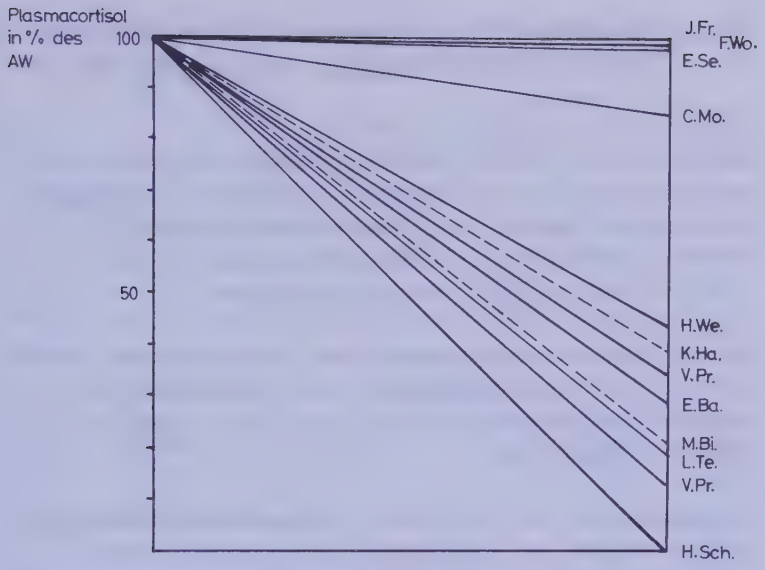

Abb. 10: Dexamethason-Teste mit 4 mg(- - -) und 6 mg(——)

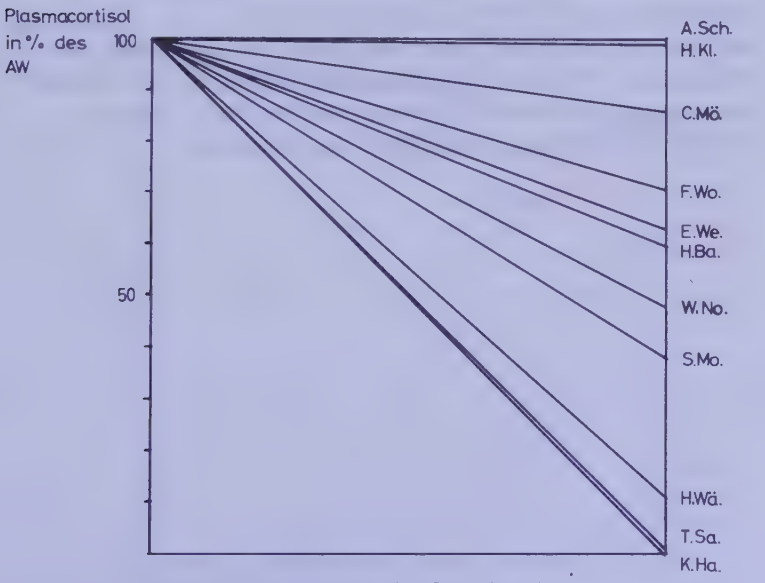

Abb. 11: Dexamethason-Teste mit 8 mg(——)

4.5.3. Überprüfung des hypothalamisch-hypophysären-NNR-System mit dem M e t o p i r o n - Test (Tab. 10 und Abb.12).

Metopiron wird benutzt, um die Hypophyse zu stimulieren. Beim Gesunden ist ein Anstieg der PSC auf das Doppelte zu erwarten, während das Plasmacortisol absinkt.
Der Test besteht darin, daß ein Patient während zweier Tage 4-stündlich 750 mg Metopiron einnimmt.

Bei 8 Patienten mit NNR-Hyperplasie wurde der Test durchgeführt. Das Plasmacortisol war bei 4 Patienten, bei denen es bestimmt wurde, um 20 %, bei J.Fr. sogar um über 40 % abgefallen.

Ein Anstieg der PSC wurde bei 6 Patienten mit NNR-Hyperplasie erzielt. Bei zwei Patientinnen (E.Fr., A.Sch.) stiegen die PSC nur gering, bei zwei anderen Patienten (I.Bi., E.Ba.) über das Dreifache des Leerwertes an. Patientin M.Bi. zeigte vor der Hypophysenbestrahlung einen Anstieg von 158 %, danach von 420 %.
Nur bei Patient H.Ba. trat nach Gabe von Metopiron ein Rückgang der Urincorticoidsteroide auf. Bei J.Fr. kam es allerdings auch zu einem Abfall der 17-Keto, jedoch zeigten die PSC einen beträchtlichen Anstieg.

Tabelle 10: M e t o p i r o n - Teste, 2 Tage je 3 g.
Hemmung bzw. Anstieg in % des AW.

Name Datum		Plasma- cortisol	Urin- cortisol	PSC	17-Keto
J.Fr. 13.12.68		59	-	283	57
H.Ba. 3.7.70		-	-	69	82
A.Sch. 18.6.66		-	194	147	120
I.Bi. 31.7.65		-	-	322	124
M.Bi. 29.1.65		-	-	158	167
9.4.65	n.Hypobestr.	83	-	300	161
25.8.65		-	-	420	255
1.10.65		-	-	336	368
L.Te. 29.4.65		82	-	-	467
E.Fr. 14.9.65		-	-	192	-
E.Ba. 2.6.70		83	82	350	179

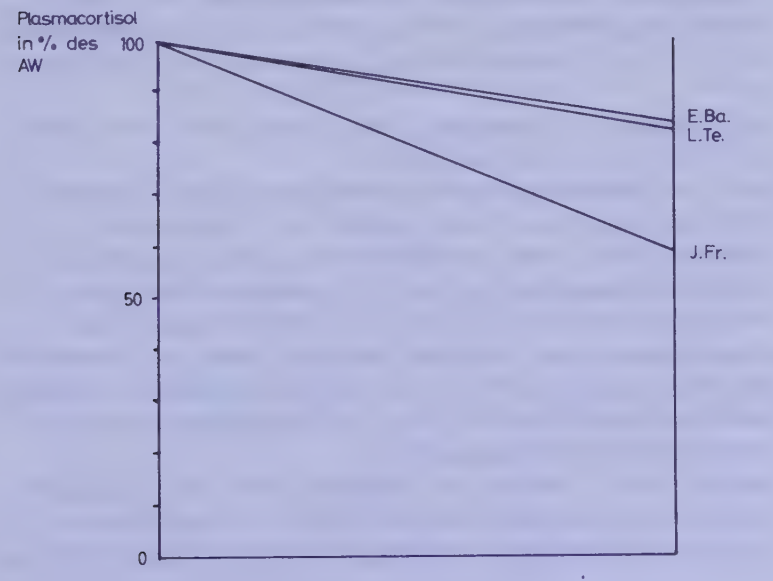

Abb. 12: Metopiron-Teste mit 3 g je 2 Tage

4.6. Auswertung der individuellen 17-Ketosteroid-Ausscheidung beim M. Cushing

Die sogenannten Mischformen des M. Cushing, bei denen die Cushing-Züge weniger ausgeprägt sind, bereiten größere diagnostische Schwierigkeiten. Die Androgenwirkung steht bei diesen Patienten im Vordergrund, was sich in einer erhöhten 17-Ketosteroid- insbesondere Dehydroepiandrosteron-Ausscheidung widerspiegelt. Das klinische Korrelat stellt der starke Hirsutismus und das Fehlen des Muskelschwundes dar.

Die 17-Ketosteroid-Ausscheidung (17-KS) von 13 Patienten mit NNR-Hyperplasie, 2 mit NNR-Adenom und einer Patientin mit NNR-Carcinom ist in Tabelle 11 dargestellt.
Nur 3 Frauen (J.Fr., S.Mo., H.Kl.) von den 16 untersuchten Patienten zeigten Werte für die gesamten 17-KS, die oberhalb der Schwankungsbreite Gesunder lagen.

Bei den Patienten mit hypophysärem M.Cushing waren die 11oxylierten 17-KS vermehrt, am deutlichsten die 11-Keto-Ätiocholanolon-Fraktion (11-Keto-Ätio), in etwas geringerem Maße die 11-Hydroxy-Ätiocholanolon-Fraktion (11-OH-Ätio).

Eine vermehrte Ausscheidung aller 11oxylierten 17-KS fand sich bei J.Fr., S.Mo. und K.Sp..
Bei J.Fr. waren die gesamten 17-KS stark erhöht, bedingt durch die sehr hohen 11oxylierten 17-KS, während die 11desoxylierten 17-KS im Normbereich lagen. Die höchste 11-Keto-Ätio-Ausscheidung mit 7,21 mg/d wurde bei ihr bestimmt, während sich der höchste 11-OH-Ätio-Anteil von allen Patienten mit 1,56 mg/d bei K.Sp. fand. Die Ausscheidung der gesamten 17-KS lag bei ihm im Normbereich, dagegen waren die Ätiocholanolon (Ätio)- und Dehydroepiandrosteron (DHA)-Ausscheidung vermindert.
Auch bei S.Mo., bei der die gesamten 17-KS mit 19,20 mg/d geringfügig höher lagen als bei J.Fr., war eine relativ vermehrte Ausscheidung der 11oxylierten 17-KS festzustellen,

Tabelle 11: Individuelle 17-Ketosteroide im Urin vor der Adrenalektomie (in mg/d)

Name Datum		Ges. 17-KS	Andro	Ätio	DHA	11-KA	11-KÄ	11OHA	11OHÄ
J.Fr. 31.10.69		18,03	1,35	4,67	o,69	0,69	7,21	1,06	1,10
G.Gr. 9.4.58		4,20	o,6o	1,54	o,18	o,67	o,36	o,33	0,52
M.Br. 10.6.60		4,90	0,70	2,74	0,02	0,09	0,52	0,37	0,35
A.Sch. 15.6.66		4,08	0,96	1.34	0,03	0,15	0,47	0,26	0,87
B.He. 1.4.60		8,96	2,88	2,91	0,57	0,18	0,39	0,69	0,20
M.Fe. 15.9.59		11,61	1,63	4,76	2,97	0,15	0,87	0,19	0,61
M.Bi. 28.1.65		11,34	2,33	1,77	5,79	0,18	0,18	0,28	0,21
26.9.65	n.Hypo-bestr.	6,80	0,62	1,96	3,75	Ø	0,18	0,01	0,02
L.Te. 27.4.64		9,30	0,60	4,67	1,81	0,10	0,15	0,44	0,55
7.11.65	n.Hypo-bestr.	4,95	0,97	1,76	0,27	0,15	0,94	0,25	0,15
E.Fr. 8.9.65		3,46	1,30	0,66	0,02	0,03	0,27	0,07	0,14
T.Sa. 27.3.66		7,06	0,68	1,10	4,76	0,01	0,12	0,04	0,08
K.Ha. 7.7.66		4,15	0,49	0,98	0,63	0,10	0,95	0,10	0,12
S.Mo. 13.5.75		19,20	6,88	5,28	0,64	1,12	2,56	1,56	1,12
K.Sp. 20.5.59		11,74	2,44	2,08	0,75	0,41	1,68	1,27	1,56
E.Sp. 6.9.59		5,58	1,27	0,52	0,97	0,13	1,06	0,23	1,18
E.Se. 22.3.66		4,3	0,35	0,20	0,02	0,15	0,31	0,58	0,31
H.Kl. 19.1.67		27,24	2,54	2,96	16,85	0,49	1,09	2,57	0,74

dagegen wies die Androsteron (Andro)- und Ätio-Fraktion eine dem Anstieg der gesamten 17-KS entsprechende Verteilung auf, die DHA-Ausscheidung war allerdings relativ niedrig.
Eine Vermehrung der 11oxylierten 17-KS, insbesondere der 11-OH-Ätio-Fraktion und in etwas geringerem Maße der 11-Keto-Ätio-Fraktion, war bei A.Sch. nachweisbar.
Bei Patient K.Ha. fiel unter den relativ vermehrten 11oxylierten 17-KS eine stark vermehrte 11-Keto-Ätio-Ausscheidung auf.
Bei Patientin G.Gr. war von den einzelnen Komponenten die Ausscheidung von 11-OH-Ätio, außerdem von 11-Keto-Andro und von DHA stärker vermehrt und somit Hinweis auf eine neben der vermehrten Cortisolsekretion bestehende Androgen-Überproduktion. Die Veränderungen des 17-KS-Spektrums zeigten hier also eine gute Übereinstimmung mit dem klinischen Bild.
B.He. zeigte eine vermehrte Ausscheidung von 11-OH-Andro bei gleichzeitiger verminderter Ätio-Ausscheidung, während die übrigen Komponenten innerhalb des normalen Schwankungsbereichs lagen. Diese Befunde entsprechen wahrscheinlich einer nur mäßig ausgeprägten Steigerung der Androgen-Sekretion der NNR in Übereinstimmung mit den geringen Zeichen des Hyperandrogenismus.
Bei E.Fr. lag die Ausscheidung der gesamten 17-KS unterhalb des Normbereichs, auffallend war jedoch die relativ hohe 11-OH-Ätio- und Androsteron-Fraktion, die über 30 % der gesamten 17-KS ausmachte.

Bei den 4 Patientinnen mit einer Mischform des M. Cushing fiel eine stark vermehrte DHA-Ausscheidung auf; unter den 11oxylierten 17-KS war lediglich bei Patientin M.Fe. die 11-OH-Ätio-Komponente gering vermehrt.
Der DHA-Anteil ergab bei Patientin T.Sa. und M.Bi. über die Hälfte der gesamten 17-KS-Ausscheidung. Nach der Hypophysenbestrahlung ging die Ausscheidung der gesamten 17-KS und des DHA bei M.Bi. auf die Hälfte zurück, während 11-Keto-Ätio unverändert blieb und Ätio sogar zunahm, die

übrigen Komponenten zeigten alle eine Abnahme.
Neben der erhöhten Ausscheidung von DHA war bei M.Fe. und L.Te. auch eine vermehrte Ätio-Ausscheidung zu beobachten, wobei L.Te. eine verminderte Ausscheidung von 11-Keto-Ätio und 11-OH-Andro aufwies.
Im Gegensatz zu M.Bi. bewirkte die Hypophysenbestrahlung bei L.Te. eine im Vergleich zur gesamten 17-KS-Ausscheidung viel ausgeprägtere Abnahme der DHA-Ausscheidung, einen Rückgang der Ätio-Fraktion, während die Andro-, 11-Keto-Ätio- und 11-Keto-Andro-Fraktion zugenommen hatten.

Bei Patientin M.Br. war die Steroid-Ausscheidung so stark zugunsten der Ätio-Fraktion verschoben, daß diese Komponente über die Hälfte der gesamten 17-KS-Ausscheidung ausmachte.

Bei beiden Patientinnen mit NNR-Adenom (E.Sp., E.Se.) war die Ausscheidung der 11oxylierten 17-KS relativ vermehrt. Patientin E.Sp. zeigte eine beträchtliche Vermehrung der 11-Keto- und 11-OH-Ätio, während Patientin E.Se. erhöhte 11-OH-Andro aufwies.
Der DHA-Anteil lag bei E.Sp. über, bei E.Se. dagegen unter der normalen Schwankungsbreite.
Auffallend war bei beiden Patientinnen mit NNR-Adenom die stark verminderte Andro- und Ätio-Komponente.

Die höchste Ausscheidung der gesamten 17-KS, die auf die massive Vermehrung der DHA zurückzuführen war, fand sich bei Patientin H.Kl. mit dem NNR-Carcinom. Unter den 11oxylierten war lediglich 11-OH-Andro deutlich vermehrt.

4.6.1. Verhalten der individuellen 17-KS unter ACTH, Dexamethason und Metopiron (Tabelle 12)

Bei K.Sp. blieb die Ausscheidung der gesamten 17-KS unter ACTH unbeeinflußt. Im Ausscheidungsmuster der 11oxylierten 17-KS kam es zu einer Verschiebung in der Art, daß die 11-OH-Ätio vermehrt, die drei anderen Komponenten vermindert

ausgeschieden wurden. Nach Dexamethason war eine Abnahme der gesamten 17-KS, der 11oxylierten und der Andro-Fraktion festzustellen, während die Ätio- und DHA-Ausscheidung zunahm.
Bei Patientin G.Gr. zeigten unter ACTH alle Komponenten eine vermehrte Ausscheidung mit Ausnahme der 11-Keto-Andro, die beträchtlich zurückgingen. Nach Gabe von je 2,5 mg Dexamethason an 4 Tagen stieg die DHA-Ausscheidung erheblich an, während normalerweise eine Verminderung zu erwarten wäre. Die Ätio-, 11-OH-Andro- und die 11-OH-Ätio-Ausscheidung war etwas zurückgegangen, während die übrigen Fraktionen einen Anstieg zeigten.
Bei B.He. und M.Br. war nach ACTH-Verabreichung eine den Normbereich beträchtlich übersteigende DHA-Ausscheidung zu verzeichnen. Auffallend war bei M.Br. ferner die stark vermehrte Ausscheidung von 11-Keto-Andro und 11-Keto-Ätio, bei B.He. ebenfalls der hohe 11-Keto-Andro- und 11-OH-Andro-Anstieg. Nach Gabe von Dexamethason ging bei M.Br. nur die Ätio-Ausscheidung zurück, das DHA war noch deutlich vermehrt. Bei B.He. war bis auf die starke Hemmung der DHA-Ausscheidung bei gleichzeitiger Erhöhung der Ätio-Ausscheidung keine Veränderung des Ausscheidungsmusters nachweisbar.

Bei Patientin M.Fe. war nach ACTH ein ungefähr gleichmäßiges Ansteigen sämtlicher Komponenten zu beobachten. Nach Dexamethason kam es zu einer geringfügigen Abnahme der 11oxylierten 17-KS, während bei den 11desoxylierten 17-KS die Andro und die Ätio zunahmen, wurde die DHA-Sekretion jedoch deutlich gehemmt.
ACTH-Verabreichung führte bei Patientin M.Bi. zu einer sehr starken Erhöhung der 11-OH-Andro- und 11-OH-Ätio-Ausscheidung einerseits, andererseits zu einem Rückgang der gesamten 17-KS und sämtlicher anderer Fraktionen.
Nach Dexamethason fiel eine Hemmung der beiden unter ACTH übermäßig erhöhten Fraktionen – 11-OH-Andro und 11-OH-Ätio– auf, während die DHA- und 11-Keto-Ätio-Ausscheidung deutlich vermehrt war. Unter Metopiron war sowohl vor als auch

Tabelle 12: A C T H - Teste vor der Operation

Anstieg bzw. Hemmung in % des AW

	Tage/Einh. Cortr.	17-KS	An-dro	Ätio	DHA	11-KA	11-KÄ	11OHA	11-OHÄ
G.Gr. 11.4.58	1 / 40	147	292	112	106	28	231	194	160
M.Br. 11.7.60	1 / 4o	201	129	142	500	367	504	200	306
B.He. 5.4.60	4 / 20	458	257	402	1750	844	256	607	450
M.Fe. 17.9.59	1 / 40	209	221	208	161	240	229	279	243
M.Bi. 28.9.65	n.Hypobe-str.	63	61	26	66	-	61	1300	500
L.Te. 30.4.64	1 / 40	157	150	138	297	40	380	27	22
K.Sp. 21.5.59	1 / 20	97	98	148		37	24	83	410
E.Sp. 7.9.59	1 / 40	104	50	108	73	169	114	91	134
		D E X A M E T H A S O N - Teste							
G.Gr. 17.4.58	mg Millic. 4 / 2,5	167	225	65	861	307	147	73	67
M.Br. 28.7.60	7 / 3	150	159	69	350	200	285	284	166
B.He. 11.5.60	7 / 3	99	88	148	26	100	105	91	110
M.Fe. 3.10.59	6 / 3	116	151	156	30	80	77	105	89
M.Bi. 5.10.65	2 / 4	188	208	96	236	-	333	69	69
L.Te. 7.5.64	2 / 3	85	48	36	71	160	680	23	38
14.5.64	9 / 3	123	187	257	48	1012	3667	89	71
K.Sp. 13.6.59	8 / 3	86	61	170	148	107	79	44	63
E.Sp. 19.9.59	5 / 3	98	31	96	68	238	152	52	120
		M E T O P I R O N - Teste							
M.Bi. 29.1.65	2 / 3	168	230	158	170	44	167	61	38
1.10.65	2 / 3	408	400	293	501	-	44	400	200
L.Te. 4.5.64	2 / 3	164	220	117	289	50	80	75	15

nach der Hypophysenbestrahlung eine Vermehrung der 11desoxylierten 17-KS festzustellen. Die 11oxylierten 17-KS wurden vor der Hypophysenbestrahlung mit Ausnahme der 11-Keto-Ätio vermindert ausgeschieden, während danach eine Erhöhung der 11-OH-Andro und 11-OH-Ätio sowie ein deutlicher Rückgang der 11-Keto-Ätio-Ausscheidung vorlag.

Bei Patientin L.Te. war unter ACTH ein Anstieg der 11desoxylierten 17-KS und ein starker Abfall der 11oxylierten 17-KS mit Ausnahme der 11-Keto-Ätio zu verzeichnen. Nach Dexamethason fiel auch wie unter ACTH die beträchtliche Steigerung der 11-Keto-Ätio und der 11-Keto-Andro bei Verringerung sämtlicher anderer Fraktionen auf. Nach 9 Tagen Dexamethason war die Erhöhung der 11-Keto-Andro und 11-Keto-Ätio massiv ausgeprägt, außerdem war die DHA-Ausscheidung deutlich, die 11-OH-Andro- und 11-OH-Ätio-Ausscheidung mäßig gehemmt.
Unter Metopiron erhielten wir ein ähnliches Ausscheidungsmuster wie unter ACTH; lediglich mit dem Unterschied, daß die 11-Keto-Ätio-Ausscheidung abnahm.

Bei Patientin E.Sp. mit NNR-Adenom war nach ACTH nur eine unbedeutende Vermehrung der gesamten 17-KS festzustellen, die auf die nicht stark erhöhten 11-Keto-Andro und 11-OH-Ätio zurückzuführen war. Eine Abnahme der Andro- und DHA-Ausscheidung war nachweisbar. Auch nach Dexamethason war die Ausscheidung der gesamten 17-KS praktisch unbeeinflußt. Bei den einzelnen Komponenten fand man allerdings vermehrt 11-Keto-Andro und 11-Keto-Ätio, während die Andro-, DHA- und 11-OH-Andro-Ausscheidung stark zurückgegangen war.

5. Radiologische Untersuchungen

Die angewandten radiologischen Untersuchungen beim M. Cushing sind in Tabelle 13 zusammengestellt.
Eine präsacrale Luftfüllung wurde in den früheren Jahren bei 5 Patienten mit NNR-Hyperplasie und einer Patientin mit NNR-Adenom (E.Sp.) durchgeführt. Aufgrund dieser Untersuchung bestand außer bei der Patientin mit NNR-Adenom noch bei zwei Patientinnen mit NNR-Hyperplasie (M.Br., M.Fe.) der Verdacht eines NNR-Adenoms. Bei E.Kr. und G.Gr. wurde eine beidseitige Vergrößerung der Nebennieren festgestellt, während bei K.Sp. der Befund nicht eindeutig ausfiel.

Das intravenöse Pyelogramm (IVP) mit Tomographie wurde bei 3 Patienten mit NNR-Hyperplasie und der Patientin H.Kl. mit dem NNR-Carcinom angewendet. Das im Oberbauch palpable NNR-Carcinom zeigte eine Verdrängung der Niere nach caudal. Bei Patientin S.Mo. wurde eine tumorverdächtige Verschattung im linken oberen Nierenpol und bei H.Ba. ein faustgroßer Tumor links beobachtet. Bei E.Ba. hingegen waren die Nebennieren röntgenologisch unauffällig.

Die Diskrepanz zwischen der radiologischen Diagnose bei dem Retropneumoperitoneum kombiniert mit Tomographie und dem Operationsbefund zeigt Tabelle 14.
Bei den 18 untersuchten Patienten mit NNR-Hyperplasie wurde die Diagnose sechsmal (G.St., J.Fr., L.Te., V.Pr., H.Wä., E.Ba.), bei den 3 mit NNR-Adenom zweimal (E.Se., C.Mö.) zutreffend gestellt.
Bei 7 Patienten mit NNR-Hyperplasie wurde aufgrund der radiologischen Untersuchung ein Tumor angenommen: bei 4 (E.Fr., M.Ha., H.We., M.Bi.) aufgrund des Retropneumoperitoneums, bei H.Ba. aufgrund des IVP, bei M.Br. und M.Fe. aufgrund der präsacralen Luftfüllung.

Bei M.Br. und K.Sp. wurde sowohl ein Retropneumoperitoneum als auch eine präsacrale Luftfüllung durchgeführt. Während bei M.Br. beide Untersuchungen eine Vergrößerung des

Weichteilschattens links ergaben, zeigte die präsacrale Luftfüllung bei K.Sp. keine eindeutige, das Retropneumoperitoneum dagegen eine linksseitige Nebennierenvergrößerung.

6. Präoperative Diagnostik

Die Diagnose eines M. Cushing wurde aufgrund der Anamnese, der klinischen Veränderungen, der Laborbefunde, der Funktionsteste und der radiologischen Untersuchungen gestellt.
Eine zutreffende präoperative Diagnose wurde bei allen 4 Patientinnen mit NNR-Adenom und bei der Patientin mit NNR-Carcinom gestellt, dagegen nur bei 18 von 26 Patienten mit NNR-Hyperplasie (Tab. 15).

Bei C.Mo. mit NNR-Adenom konnte präoperativ keine Seitenlokalisation angegeben werden, da sich das walnußgroße NNR-Adenom der rechten Nebenniere im Retropneumoperitoneum nicht darstellen ließ. Der nur ungenügende Abfall des Plasmacortisols nach 6 mg Dexamethason sprach jedoch für ein NNR-Adenom.
Bei den 7 folgenden Patienten mit NNR-Hyperplasie wurde röntgenologisch ein NNR-Adenom eindeutig diagnostiziert, anschließend bei nicht ganz schlüssigen hormonalen Befunden die zunächst einseitige Adrenalektomie durchgeführt.
Bei H.Ba. mit kleinen Rindenadenomen und bei F.Wo. mit einem Hypophysentumor war aufgrund der Funktionsteste und des Retropneumoperitoneums ein NNR-Adenom wahrscheinlicher als eine NNR-Hyperplasie.
Für ein NNR-Adenom sprachen bei B.He., H.We., M.Fe., E.Fr. und K.Sp. die für eine NNR-Hyperplasie nicht ganz typischen NNR-Funktionsteste und der röntgenologische Untersuchungsbefund. Bei W.No. wurde aufgrund des bei der Nierenvenenkatheteruntersuchung gefundenen zwanzigfach höheren Steroidgehaltes der rechten Nebenniere ein rechtsseitiges NNR-Adenom angenommen, obwohl nach dem 8 mg Dexamethason-Test eine Hemmung des Plasmacortisols um mehr als 50 % des Ausgangswertes eingetreten war.

	Anzahl der Patienten	Ergebnis positiv
Präsacrale Luftfüllung	6	3
IVP mit Tomographie	4	1

Tabelle 13: Präoperative radiologische Untersuchungen

Operationsbefund	Anzahl der Patienten	Diagnose zutreff.
NNR-Hyperplasie	18	6
NNR-Adenom	3	2
NNR-Carcinom	-	-

Tabelle 14: Ergebnisse der Tomographie nach Retropneumoperitoneum

Operationsbefund	Anzahl der Patienten	Diagnose zutreff.
NNR-Hyperplasie	26	18
NNR-Adenom	4	4
NNR-Carcinom	1	1

Tabelle 15: Präoperative Diagnose verglichen mit dem Operationsbefund

7. Therapie beim Morbus Cushing (Tab. 16)

7.1. Therapie beim NNR-Adenom

Bei den 4 Patientinnen mit NNR-Adenom bestand die Therapie der Wahl in der Exstirpation des Adenoms.
Eine Patientin (C.Mo.) starb am zweiten postoperativen Tag an Herzrhythmusstörungen. Bei den 3 anderen Patientinnen kam es zu einer vollständigen Remission des Krankheitsbildes. Postoperativ war bei E.Sp. und C.Mö. eine hormonale Substitution notwendig. Während sich bei C.Mö. die relativ atrophierte kontralaterale Nebenniere nach einem Monat erholt hatte, mußte bei E.Sp. trotz häufiger kurzdauernder ACTH-Gaben zur Stimulierung der atrophischen Nebenniere jahrelang mit abnehmenden Dosen substituiert werden, bis die Nebenniere dann schließlich wieder ihre volle Funktion aufnahm.

7.2. Therapie beim NNR-Carcinom

Bei Patientin H.Kl. wurde das 1800 g schwere NNR-Carcinom entfernt. Anschließend wurde eine Endoxanbehandlung eingeleitet, da die Patientin eine Strahlenbehandlung ablehnte. Nach einer 5-jährigen Latenzphase traten bei ihr Beschwerden von Seiten der jetzt röntgenologisch nachweisbaren Wirbelsäulenmetastasen auf. Nach weiteren 4 Jahren verstarb sie an den Folgen der fortschreitenden Metastasierung.

7.3. Therapie bei der NNR-Hyperplasie

Bei den Patienten mit NNR-Hyperplasie war das therapeutische Vorgehen in dem Beobachtungszeitraum nicht einheitlich.

7.3.1. Hypophysenbestrahlung

Als Erstbehandlung wurde bei 6 Patienten eine Hypophysenbestrahlung durchgeführt.
Drei dieser Patienten (G.St., M.Ha., A.Sch.) wurden uns zur

Therapie	Anzahl d.Fälle	Hyperplasie R	T	K	N	Adenom R	K	Carcinom R	K
Präop. Hypophysenbestrahlung	6		1	5					
Bilaterale Adr.	4	4							
Subtotale Adr.	5	3	1	1					
Subtotale Adr. + Hypophysenbestr.	6	2	1	2	1				
Unilaterale Adr.	8	2		1		3	1	1	
Unilaterale Adr. + Hypophysenbestr.	8	3		5	2				

Tabelle 16: Therapie bei 31 Patienten mit M. Cushing

R = Remission K = keine Remission, Rezidiv
T = Teilremission N = Nachoperation

Weiterbehandlung zugewiesen, weil sich das Cushing-Syndrom trotz Hypophysenbestrahlung unbeeinflußt weiterentwickelte. Von den 3 Patienten (L.Te., K.Ha., M.Bi.), die mit dem 17 MV-Betatron bestrahlt wurden, zeigte lediglich L.Te. eine kurzfristige Besserung, doch bereits nach einem Jahr mußte man sich auch bei ihr, wie bei den anderen 5 Patienten, zu einer Adrenalektomie entschließen.

7.3.2. Adrenalektomie und Hypophysenbestrahlung

Bei 8 Patienten wurde eine unilaterale Adrenalektomie und Hypophysenbestrahlung durchgeführt; bei 3 Patienten (L.Te., K.Ha., M.Bi.) präoperativ und bei den anderen 5 postoperativ. Zu einer dauernden Remission kam es bei 3 der 8 Behandelten; bei L.Te. und H.Sch. war eine 10-jährige Remission zu

beobachten, während bei S.Mo. die Operation erst ein Jahr zurücklag. Bei T.Sa. trat nach einer 8 Jahre dauernden Teilremission ein leichtes Rezidiv auf. Bereits nach einer zweijährigen Remission war bei M.Fe., M.Bi. und K.Ha. eine Progredienz der Krankheitserscheinungen festzustellen.
Bei M.Bi. bildete sich ein endokrines Psychosyndrom aus.
Nach einer 7-jährigen Remission entwickelte sich bei E.Fr. seit 1972 unter der Einnahme von Ovulationshemmern ein schweres Cushing-Rezidiv.
E.Fr. und M.Bi. wurden 1976 einer bilateralen Adrenalektomie zugeführt. Postoperativ war bei beiden eine Rückbildung der Symptome zu beobachten.

7.3.3. Unilaterale Adrenalektomie

Eine unilaterale Adrenalektomie erfolgte bei 3 Patienten.
Ein Patient (K.Sp.) starb 4 Wochen nach dem Eingriff an einer galligen Peritonitis.
Bei den beiden anderen Patienten W.No. und E.Ba., der allerdings medikamentös behandelt wurde, konnte mit dieser Behandlung eine Remission erzielt werden.

7.3.4. Subtotale Adrenalektomie

Das Ziel der subtotalen Adrenalektomie ist, die normale adrenale Funktion zu erhalten, ohne daß eine lebenslängliche Substitution benötigt wird.
Bei 4 Patienten wurde die subtotale Adrenalektomie als Erstbehandlung, bei I.Bi. als Rezidivoperation nach bereits anderorts vorgenommener subtotaler Adrenalektomie durchgeführt.
Der Eingriff erfolgte bei M.Br. in einer Sitzung, bei den anderen 4 Patienten (I.Bi., E.We., H.We., B.He.) in zwei Sitzungen.
Eine Remission wurde bei B.He., I.Bi. und H.We., eine Teilremission bei E.We. erzielt, während bei M.Br. keine Rückbildung der Krankheitssymptome zu beobachten war.
Eine vollständige Substitution war bei E.We. und B.He.

notwendig, während bei I.Bi. und H.We. eine Teilsubstitution mit 12,5 mg Cortison bzw. 15 mg Hydrocortison täglich ausreichend war.

7.3.5. Subtotale Adrenalektomie und Hypophysenbestrahlung

Bei 5 Patienten wurde eine subtotale Adrenalektomie und Hypophysenbestrahlung, bei G.Gr. ebenfalls eine subtotale Adrenalektomie nach erfolgloser intrasellärer Radiogold-Implantation vorgenommen. Patientin G.Gr. mit einem Hypophysenadenom starb am zweiten postoperativen Tag an einer massiven Lungenembolie.
Die Hypophysenbestrahlung erfolgte bei G.St., M.Ha. und A.Sch. präoperativ, bei F.Wo. und V.Pr. postoperativ.
Bei G.St. und V.Pr. kam es zu einer vollständigen, bei M.Ha. zu einer teilweisen Rückbildung der Cushing-Symptomatik.
Auch bei Patientin A.Sch. war postoperativ eine Remission eingetreten, bis es dann 4 Jahre später zu einem Rezidiv des verbliebenen Nebennierenrestes kam, einhergehend mit ausgeprägten psychischen Veränderungen im Sinne einer Depression. Nach Entfernung des hyperplastischen Nebennierenrestes bildeten sich die Cushing-Symptome zurück.
Bei F.Wo. mit dem destruierenden Hypophysentumor war nach einer kurzen Besserung eine rasche Progression des Krankheitsbildes festzustellen. Bereits zwei Jahre nach der Operation verstarb sie an den Folgen des Tumors.
Eine Teilsubstitution war bei G.St., M.Ha., anfangs auch bei A.Sch. und V.Pr. erforderlich. Bei V.Pr. reichte die Sekretionsleistung des verbliebenen Nebennierenrestes zwei Jahre nach der subtotalen Adrenalektomie aus, so daß sie ohne Substitution auskam.

7.3.6. Bilaterale Adrenalektomie

4 Patienten wurden einer bilateralen Adrenalektomie als Erstbehandlung zugeführt. Bei 3 Patienten (E.Kr., J.Fr., H.Wä.) wurde sie einzeitig, bei H.Ba. zweizeitig vorgenommen.

Bei allen trat eine vollständige Remission ein.
Bei 3 Rezidiven wurde als Zweitbehandlung eine bilaterale Adrenalektomie durchgeführt. Bei A.Sch. kam es zu einer Remission, bei E.Fr. und M.Bi. war eine Rückbildung der Symptome teilweise schon eingetreten.

Bei 4 bilateral adrenalektomierten Patientinnen und einer unilateral adrenalektomierten Patientin (S.Mo.) wurde Nebennierengewebe unter die Fascia lata des Oberschenkels, bei E.Kr. in den ventralen Wundwinkel implantiert.
Bei S.Mo. war eine zweizeitige beidseitige Adrenalektomie vorgesehen, deshalb wurde das Implantat nach der unilateralen Adrenalektomie eingepflanzt. Von diesem geplanten Vorgehen wurde wegen des komplikationsreichen postoperativen Verlaufs abgesehen.
Während bei E.Fr. das Implantat angegangen zu sein schien, ließ sich das Implantat bei M.Bi. mit ACTH nicht stimulieren. Die Verlaufsbeobachtung war noch zu kurz, um eine definitive Aussage machen zu können.
Bei E.Kr. sezernierte das Implantat genügend Mineralocorticoid, während die Cortisolsekretion gering und deshalb eine Substitution erforderlich war. H.Wä. kam in den letzten 1 1/2 Jahren ohne Substitution aus, obwohl sie ganztägig berufstätig war. Allerdings reichte die Sekretion bei Streß und Infekten nicht aus. Da sie eine sehr starke Addisonsche Pigmentierung zeigte, wurde sie jetzt mit 12,5 mg Cortison und 0,05 mg Astonin H eingestellt.

7.3.7. Radio-Implantation

Bei Patientin G.Gr. wurde eine intraselläre Radio-Gold-Implantation und bei M.Bi. vor der bilateralen Adrenalektomie eine stereotaktische ^{192}Iridium-Implantation durchgeführt. Bei beiden konnte keine Beeinflussung des Krankheitsbildes erzielt werden.

7.3.8. Medikamentöse Therapie

Präoperativ wurde versucht, bei J.Fr. und E.We. das Krankheitsbild durch eine medikamentöse Therapie zu beeinflussen. Dies war weder mit Elipten, Metopiron, 6-Dehydro-16-Methylen-Hydrocortison bei J.Fr. noch mit Elipten, Serpasil und Zentropil bei E.We. zu erreichen.
Postoperativ wurden M.Fe. und T.Sa. mit Elipten behandelt. Bei Patientin M.Bi. wurde vor der Iridium-Implantation eine Behandlung mit 6-Dehydro-16-Methylen-Hydrocortison durchgeführt, ohne das Rezidiv beeinflussen zu können. Auch die Androcur- und Progynon C-Behandlung zeigte keinen therapeutischen Effekt auf das endokrine Psychosyndrom mit den kleptomanen Neigungen.
Lediglich bei E.Ba., der unilateral adrenalektomiert wurde und noch erhöhte Plasmacortisolwerte aufwies, konnte ein guter therapeutischer Effekt nachgewiesen werden. Die tägliche Einnahme von niederen Dosen Serpasil, Phenaemaletten und Metopiron verminderte die Cortisolsekretion und bewirkte eine Remission.

7.4. Histologische Befunde der Nierenbiopsien

Bemerkenswert sind die histologischen Befunde der 8 intraoperativ gewonnenen Nierenbiopsien. Gefunden wurde eine Arterio- und Arteriolosklerose bei L.Te., F.Wo. und H.Ba., eine benigne Nephrosklerose bei S.Mo. und E.We., eine chronische intra- und interkapilläre Glomerulonephritis bei I.Bi. mit den rezidivierenden Nierenausgußsteinen beidseits, bei W.No. eine chronisch rezidivierende und teilweise vernarbende und bei C.Mo. eine herdförmige interstitielle Nephritis.

8. Postoperative Komplikationen (Tab.17)

Die häufigste postoperative Komplikation bei unseren operierten Patienten war ein Pleuraerguß. Bei V.Pr. trat er beidseitig auf, während er bei drei Patienten (E.We., E.Sp., H.Ba.) nur einseitig zu finden war.
Eine Addisonkrise trat bei E.We. zusammen mit einer Diabetesentgleisung drei Monate nach beidseitiger, zweizeitiger subtotaler Adrenalektomie, bei E.Sp. und C.Mö. nach Entfernung eines NNR-Adenoms infolge einer Atrophie der kontralateralen Nebenniere, eine Lungenembolie mit letalem Ausgang bei der 13-jährigen G.Gr. auf.
Der postoperative Verlauf wurde bei B.He. durch eine Thrombose der Piavenen mit anschließenden cerebralen Ausfällen und Krampfanfällen kompliziert. Eine Thrombophlebitis entstand bei E.Kr. und S.Mo..
Herzrhythmusstörungen führten bei C.Mo. am zweiten postoperativen Tag zum Tode. Bei E.Kr. und H.We. kam es postoperativ zu einem bedrohlichen Blutdruckabfall, bei H.We. außerdem gehäuft zu paroxysmalen Tachykardien.
Ein schwerer Harnwegsinfekt wurde postoperativ bei E.Kr. und J.Fr. festgestellt, während bei W.No. ein akuter Harninfarkt auftrat. Eine Nierenfistel und eine ausgeprägte Hämaturie machten bei S.Mo. eine Nephrektomie erforderlich (wahrscheinlich als Folge der Nierenbiopsie).
Ein paranephritischer Abszeß (A.Sch.) und ein Abszeß an der Drainagestelle bei L.Te. waren weitere Komplikationen.
Eine verzögerte Wundheilung wurde bei unseren Patienten nicht beobachtet.

Postoperative Komplikation	Anzahl der Patienten
Pleuraerguß	4
Addisonkrise	3
Thrombose (cerebral, Beine)	3
Blutdruckabfall	2
Cystopyelitis	2
akuter Harninfarkt	1
Lungenembolie	1
Nierenfistel	1
Paranephritischer Abszeß	1
Abszeß an der Drainagestelle	1
Herzrhythmusstörungen	1

Tabelle 17: Postoperative Komplikationen

9. Ergebnisse der postoperativen Nachuntersuchungen

Die Nachuntersuchungen im Jahre 1976 über den weiteren Verlauf der 31 adrenalektomierten Patienten mit M. Cushing ergaben folgendes Ergebnis:

klinisch gesund	17 Patienten
Rezidiv	5 Patienten
verstorben	9 Patienten

Von den 5 Patienten, bei denen ein Cushing-Rezidiv zur Zeit der Nachuntersuchung vorhanden war, wurden in der Zwischenzeit (1976) zwei Patientinnen (M.Bi., E.Fr.) einer bilateralen Adrenalektomie zugeführt.
Bei E.Fr. wurde das Cushing-Rezidiv durch die Nachuntersuchung entdeckt, bei den anderen wurde das Rezidiv schon über einen längeren Zeitraum hinweg beobachtet.
Bei M.Fe. war eine Adrenalektomie vorgesehen. Die Patientin T.Sa. konnte sich noch zu keiner Operation entschließen, während Patient K.Ha. jede Behandlung ablehnte.

9.1. Überlebenszeit nach der Adrenalektomie und Todesursache der 9 seit der Operation verstorbenen Patienten

In der folgenden Tabelle 18 wurde die Überlebenszeit nach der Adrenalektomie, die Todesursache und das Alter der 9 Patienten bei ihrem Tod zusammengestellt.

Todesursache	Alter J.	Überlebenszeit nach Adrenalektomie
Lungenembolie	13	2 Tage
Herzrhythmusstörungen	51	2 Tage
Gallige Peritonitis	33	1 Monat
Destruierender Hypophysentumor	55	2 1/2 J.
NNR-Carcinom, Metastasierung	62	9 J.
Ovarialcarcinom	46	6 J.
Magengeschwüre	50	13 J.
generalisierte Arteriosklerose, Herz-Kreislaufversagen	62	14 J.
Verkehrsunfall	63	14 J.

Tabelle 18

Die Mortalität in der ersten postoperativen Phase (4 Wochen) lag bei unseren Patienten bei 10 %.
Bei G.Gr. führte eine massive Lungenembolie zum Tode. Eine Antikoagulantientherapie wurde 1958 noch nicht systematisch durchgeführt. Am zweiten postoperativen Tag kam es bei C.Mo. zu Herzrhythmusstörungen und zum Herzstillstand.
Einen Monat nach der unilateralen Adrenalektomie führte bei K.Sp. ein Steinverschluß des Ductus choledochus zur Perforation der Gallenblase. An der sich danach entwickelten galligen Peritonitis verstarb er.

Werden die Patienten miteinbezogen, deren Todesursache mit der Grunderkrankung in Zusammenhang steht, so ergibt sich eine Mortalität von 20 %.

Patientin F.Wo. starb 2 1/2 Jahre nach der subtotalen Adrenalektomie an den Folgen des rasch wachsenden, destruierenden Hypophysentumors, H.Kl. 9 Jahre nach der Exstirpation eines NNR-Carcinoms in kachektischem Zustand an den Folgen der Metastasierung. Bei M.Br. führten die durch das Cushing-Syndrom bedingten kardiovaskulären Komplikationen 14 Jahre nach der wenig erfolgreichen subtotalen Adrenalektomie zum Tode.
Bei den folgenden zwei Patienten hatten sich die Cushing-Symptome vollständig zurückgebildet. Patientin B.He. war 6 Jahre nach der Adrenalektomie an einer Peritonitis, die durch die Metastasenaussaat eines weitgehend nekrotischen, multilokulären, cystischen Adenocarcinoms des Ovars bedingt war, verstorben. Patient G.St. starb 13 Jahre postoperativ an den Komplikationen einer Billroth II-Magenresektion, die wegen rezidivierender Magengeschwüre in einem auswärtigen Krankenhaus durchgeführt wurde. Patientin E.Sp. kam 14 Jahre nach Entfernung eines NNR-Adenoms bei einem Verkehrsunfall ums Leben.

Bei 4 der 9 verstorbenen Patienten (M.Br., G.Gr., G.St., C.Mo.), bei denen eine Sektion vorgenommen wurde, war der linke Herzventrikel hypertrophiert und der rechte dilatiert.
Bei der 13-jährigen G.Gr. wurde eine Fibrose des Pankreas gefunden, bei K.Sp. ebenfalls eine Pankreasfibrose und eine chronische Pankreatitis. Bei M.Br. war eine vergrößerte Hypophyse nicht nachweisbar.

9.2. Ergebnisse der klinischen Untersuchung nach der Adrenalektomie

Die zuletzt erhobenen Befunde von 27 operierten Cushing-Patienten wurden ausgewertet.
18 Patienten wurden 1976 nachuntersucht, 15 stationär und 3 ambulant. Außerdem wurden der Auswertung die zuletzt erhobenen Untersuchungsbefunde von 3 der 4 Patienten, die an der Nachuntersuchung nicht teilgenommen haben, und

von 6 in der Zwischenzeit (bis einschließlich 1976) verstorbenen Patienten zugrunde gelegt. Der bei Patientin W.No. ein Monat nach der Adrenalektomie erhobene Befund wurde bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

9.2.1. Klinischer Befund

Die typischen Cushing-Symptome fanden sich bei 5 Patienten mit Rezidiv und bei 2 Patientinnen (F.Wo., M.Br.), bei denen keine Remission eintrat und die an den Folgen der Grunderkrankung gestorben sind.

Während präoperativ bei 23 von 31 Patienten eine Hypertonie vorhanden war, war postoperativ bei 8 von 27 ein hoher Blutdruck feststellbar.
Bei E.We. lag eine Hypertonie und Stammfettsucht vor, bei H.Kl. und E.Sp. hatten sich dagegen bis auf die Hypertonie alle Symptome zurückgebildet. Bei beiden könnte es sich um eine Altershypertonie handeln, während bei E.We. nur eine Teilremission erzielt wurde.
Eine schwere Hypertonie mit Werten über 200 mmHg systolisch bestand bei F.Wo., M.Br. und K.Ha., während bei 2 Patientinnen mit einem Rezidiv (T.Sa., M.Bi.) die Blutdruckwerte im Normbereich lagen.

Eine Stammfettsucht zeigte auch M.Ha., bei der sich kein Rezidiv nachweisen ließ.
Eine ebenso ausgeprägte Stammfettsucht wie vor der Operation wiesen K.Ha. mit einem Übergewicht von 71 % und E.Fr. mit einem Übergewicht von 95 % auf.

Der Hirsutismus hatte zwar bei allen Frauen etwas abgenommen, doch war er bei 11 von 23 immer noch als stark zu bezeichnen. Bei I.Bi., H.Sch., S.Mo. und M.Ha. war der Bartwuchs noch so stark, daß eine zweimalige Rasur pro Woche und bei M.Ha. sogar eine tägliche Rasur erforderlich war, während sich die anderen Symptome zurückgebildet hatten mit Ausnahme der Stammfettsucht bei M.Ha..

Die Striae blaßten ab, die Akne und die Adynamie verschwanden bei den gesunden Patienten bald nach dem Eingriff.

Die präoperativ radiologisch nachweisbare Osteoporose wurde postoperativ bei 22 der 27 Patienten beobachtet. Zu einer radiologisch erkennbaren Verbesserung der Knochenstruktur kam es bei keinem der im Erwachsenenalter beobachteten Patienten. Die Osteoporose, die Höhenreduktion der Wirbelkörper, die Fisch- oder Keilwirbel waren ebenso wie die Deckplatteneinbrüche noch Jahre nach der Adrenalektomie erkennbar, zugenommen hatten allerdings in den Wirbeln die degenerativen Veränderungen, auch bei unserem relativ jungen Patienten E.Ba., bei dem nach der unilateralen Adrenalektomie noch ein Längenwachstum eintrat.
10 Patienten klagten über Osteoporose-bedingte Beschwerden.

Rezidivierend Nierensteine traten bei 3 Patientinnen (I.Bi., M.Fe., C.Mö.) auf. Bei I.Bi. war für Februar 1977 bereits die zweite Nierenbeckenausgußstein-Rezidivoperation vorgesehen.
Gallensteine wurden postoperativ noch bei M.Br., L.Te. und K.Sp. festgestellt. Bei K.Sp. kam es durch einen Gallengangsverschluß zur Perforation der Gallenblase mit anschließender galliger Peritonitis.

Die hypertonischen Fundusveränderungen bildeten sich zusammen mit den übrigen Symptomen zurück.
Eine Struma war bei 8 der 27 Patienten zu tasten.

Bei den Patientinnen, die präoperativ eine Amenorrhoe hatten, stellten sich die Regelblutungen wieder regelmäßig ein.
Bei 2 Patientinnen mit einem Rezidiv (M.Bi., E.Fr.) waren wieder Periodenstörungen vorhanden, bei K.Ha. trat mit dem Rezidiv wieder ein Erlöschen der Libido und Potenz auf.
Nach der Adrenalektomie wurden 6 Patientinnen gravide, 2 hatten eine Fehlgeburt (C.Mö., E.Fr.).
Bei H.Wä. und M.Ha. waren der Schwangerschaftsverlauf und

die Geburt komplikationslos. Bei I.Bi. wurde die Geburt durch einen Kreislaufkollaps kompliziert. E.Se. wurde durch eine Vakuumextraktion wegen sekundärer Wehenschwäche entbunden.
Patientin E.Fr. hatte 4 Jahre nach der unilateralen Adrenalektomie eine Fehlgeburt, nach weiteren 2 und 3 Jahren 2 Spontangeburten. Nach der zweiten Geburt nahm sie Ovulationshemmer ein; darunter entwickelte sich ein schweres Cushing-Rezidiv.

9.2.2. Hypophysenadenome

Bei 4 Patientinnen bestand der Verdacht auf ein sich vergrößerndes Hypophysenadenom (J.Fr., E.We., S.Mo., H.Wä.). Bei Patientin F.Wo. führte das Hypophysenadenom innerhalb 2 Jahren nach subtotaler Adrenalektomie und Hypophysenbestrahlung zum Tode. Präoperativ bestanden bei ihr eine linksseitige Okulomotorius- und Abduzensparese; der Sellabefund und die Gesichtsfelduntersuchung waren jedoch noch unauffällig. Kurz nach der Adrenalektomie waren eine Sellavergrößerung und Gesichtsfeldeinschränkungen nachweisbar. Unter der fortschreitenden Destruktion des Sellabodens und der suprasellären Ausdehnung, vorwiegend nach links, kam es zum Schluß zu einer beidseitigen Amaurose und Ophthalmoplegie. Eine vermehrte Pigmentierung trat bei ihr nicht auf. Auch S.Mo. und E.We., bei denen die ACTH-Sekretion massiv gesteigert war, zeigten keine Pigmentierung, während bei J.Fr. und H.Wä. bereits ein halbes Jahr nach der Adrenalektomie eine ausgeprägte Addisonsche Pigmentierung des gesamten Integumentes auffiel.
J.Fr. war ausreichend substituiert, während H.Wä. mit dem sezernierenden Nebennierengewebe-Implantat im Oberschenkel die Substitution großzügig handhabte.

Bei J.Fr., E.We. und S.Mo. waren schon präoperativ diskrete Sellaveränderungen röntgenologisch nachweisbar. Eine eindeutig zunehmende Sellavergrößerung gegenüber dem präoperativen Befund war bei J.Fr. und E.We. zu beobachten.

Bei Patientin S.Mo. war die Verlaufsbeobachtung noch zu kurz. Lediglich eine minimale Tiefenzunahme der Sella wurde bei H.Wä. festgestellt.
Eine Gesichtsfeldeinschränkung wurde bei keiner der 4 Patientinnen weder prä- noch postoperativ beobachtet. Nur bei S.Mo. fand sich bei der statischen Perimetrie eine herabgesetzte Lichtunterscheidungsempfindlichkeit.

9.2.3. A C T H - Tagesprofile nach der Adrenalektomie (Tab. 19, Abb. 13 und 14)

Bei J.Fr., H.Wä. und E.We. lagen stark erhöhte ACTH-Werte vor. Während bei J.Fr. ein Sekretionsmaximum um 16^{00} Uhr und bei H.Wä. um 24^{00} Uhr nachweisbar war, zeigte E.We. eine völlig aufgehobene Tagesrhythmik mit konstant maximal erhöhten ACTH-Werten.
Bei S.Mo. waren die ACTH-Werte nach der Adrenalektomie noch nicht, 3 Monate später bereits deutlich erhöht. Nach der Hypophysenbestrahlung lag die ACTH-Sekretion sogar noch höher.

Auffallend waren die sehr hohen ACTH-Werte bei A.Sch., H.Sch. und auch bei M.Ha., bei denen aber röntgenologisch, ophthalmologisch und klinisch kein Anhalt für ein Hypophysenadenom bestand.

H.Ba. wies nach der bilateralen Adrenalektomie ausgesprochen niedere ACTH-Werte auf, während sie bei E.Kr. mäßig erhöht waren.

Bei Patientin E.Fr. mit dem schweren Cushing-Rezidiv war die ACTH-Sekretion sehr niedrig im Gegensatz zu der erhöhten von T.Sa. und M.Bi. mit einem weniger ausgeprägten Rezidiv.

Tabelle 19: A C T H - Tagesprofile (in pg/ml)

	mg Cort.	8^{00}	12^{00}	16^{00}	20^{00}	24^{00}
E.Kr. 3.6.76	25	166,3	88,5	34,3	19,6	201,6
J.Fr.						
7.1.74	50	800,0	-	-	-	-
20.11.75	50	542,9	-	-	-	-
4.8.76	50	800,0	494,9	800,0	340,2	390,6
H.Wä.						
26.7.76	12,5	72,8	147,0	282,4	88,2	600,6
4.8.76	12,5	397,0	441,0	-	-	-
H.Ba. 1.3.76	50	12,0	-	-	-	-
M.Ha.						
23.7.76	-	219,5	-	171,5	-	210,7
27.7.76	25	217,0	-	289,8	-	127,0
A.Sch. 8.3.76	37,5	800,0	-	-	-	-
I.Bi. 4.11.75	12,5	100,8	-	-	-	-
E.We.						
27.2.76	25	800,0				
23.6.76		800,0	800,0	800,0	800,0	800,0
M.Fe.						
15.5.75	-	73,5	-	-	-	-
1.12.75	-	180,6	-	-	-	-
18.2.76	-	96,0	-	-	-	-
M.Bi.						
23.3.74	-	26,3	-	-	-	-
3.11.75	-	126,0	-	-	-	-
10.2.76	-	56,0	46,0	285,0	282,0	274,0
E.Fr.						
11.5.76	-	33,6	16,8	4,2	6,7	0,9
T.Sa.						
12.11.74	-	63,0	-	-	-	-
10.12.74	-	182,0	-	-	-	-
4.9.75	-	5o,4	147,0	115,0	161,7	134,4
29.5.76	-	196,4	-	-	-	-
H.Sch. 4.3.75	-	182,0	800,0	329,0	112,0	-
S.Mo.						
16.10.75	-	69,3	140,0	15,4	-	119,3
13.1.76	-	336,0	373,0	336,0	298,6	436,8
6.10.76	-	386,0	-	-	-	-
E.Ba. 11.5.76	-	63,7	78,4	87,3	53,9	58,8
E.Se. 8.4.76	-	84,0	58,8	146,3	65,4	52,5
C.Mö. 18.3.76	-	31,5	28,0	10,5	14,0	75,6

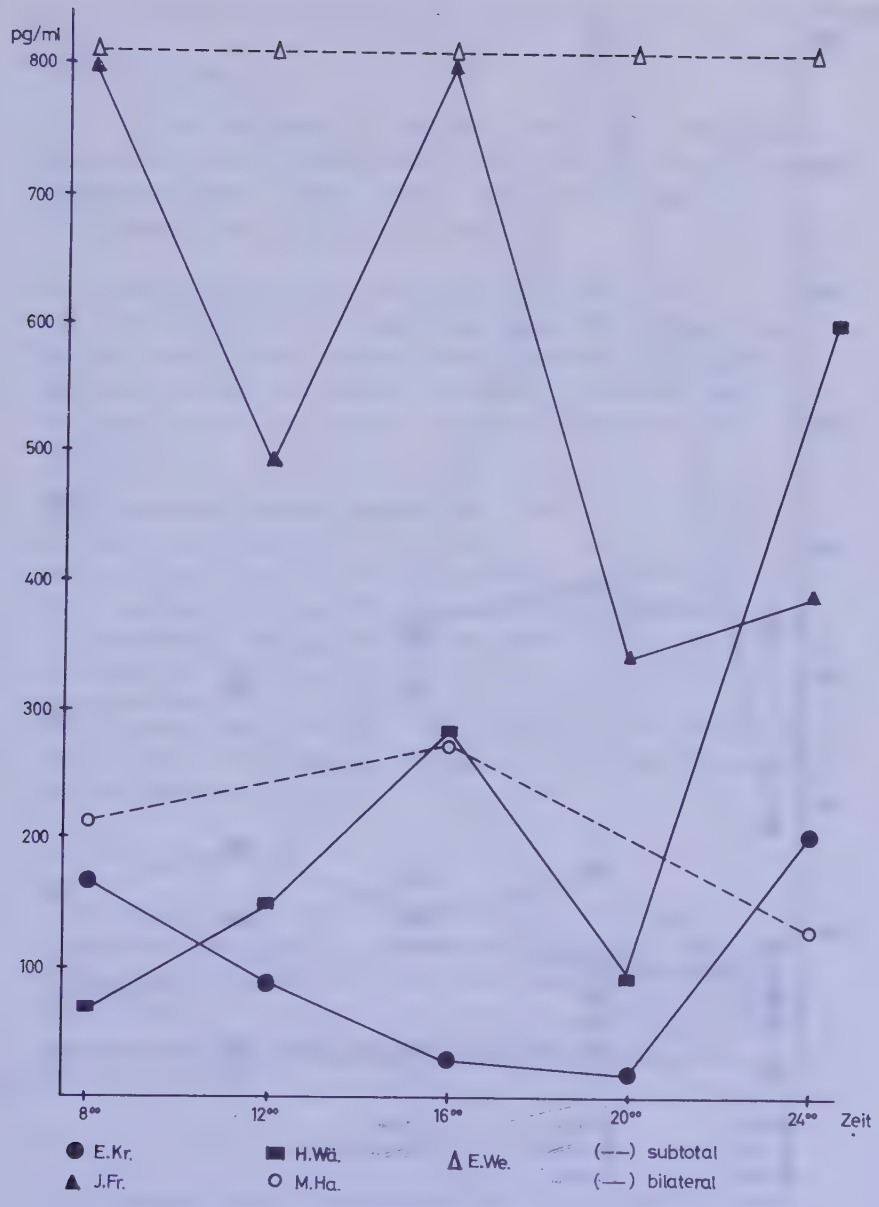

Abb. 13: A C T H - Tagesprofile bei bilateral und subtotal adrenalektomierten Patienten

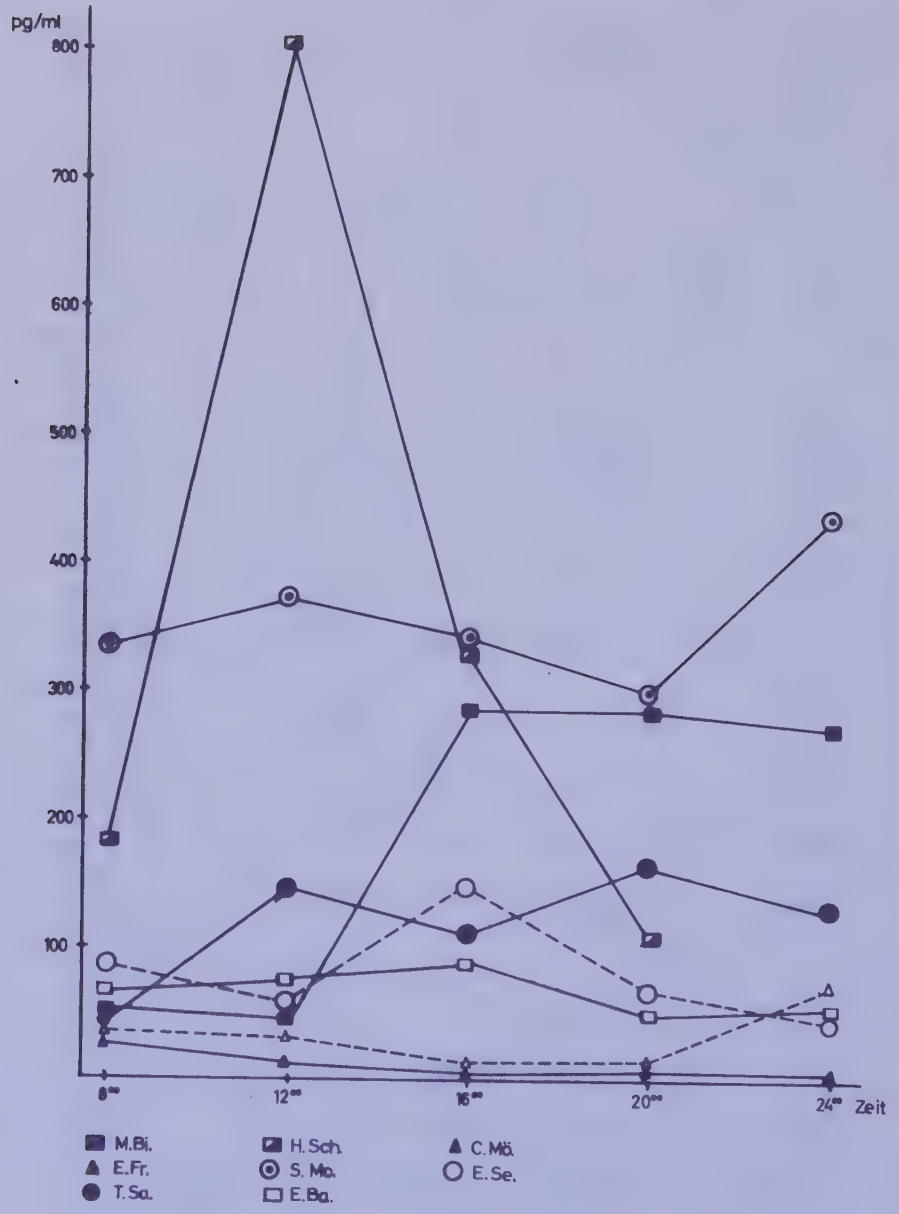

Abb. 14: A C T H - Tagesprofile bei unilateral adrenalektomierten Patienten

9.2.4. Laborbefunde exklusive Steroiduntersuchungen (Tab. 20)

9.2.4.1. Blutbild

Eine leichte Polyglobulie war bei 8 gegenüber 7 Patienten vor der Operation festzustellen, bei 5 Patienten mit einer Remission (H.We., L.Te., E.Ba., E.Sp., H.Kl.) und bei 3 mit einem Rezidiv (E.Fr., M.Fe., M.Bi.).

Eine mäßige Leukozytose fand sich bei 4 Patienten.
Im Differentialblutbild wurde gegenüber dem präoperativen Befund eine relative Lymphozytose, besonders ausgeprägt bei I.Bi., E.Kr. und H.Sch., beobachtet. Auch bei den Patienten mit einem Rezidiv war keine Lymphopenie nachweisbar.

Eine Verminderung der AEo war bei 10 von 14 untersuchten Patienten zu finden.
Bei I.Bi. und E.Fr. wurde eine beträchtliche Erhöhung der AEo festgestellt. Bei E.Fr. fiel bereits präoperativ die im Normbereich liegende Eosinophilenzahl auf. Eine relative Eosinophilie lag außerdem noch bei E.Kr. und H.Wä. vor.

Die Thrombozyten waren bei 5 Patienten mit einer Remission erhöht. Eine Thrombozytose mit mehr als 300 000 Thrombos/mm^3 zeigte lediglich J.Fr..

9.2.4.2. BSG

Eine beschleunigte BSG wurde bei 15 von 26 Patienten beobachtet. Während der 2-Stunden-Wert präoperativ bei 6 Patienten über 50 mm n.W. lag, war dies postoperativ bei 3 Patienten (E.Fr., B.He., S.Mo.) der Fall. Vielleicht stand die hohe BSG bei B.He. schon in Zusammenhang mit dem Ovarialcarcinom.

9.2.4.3. Serumcholesterin und Blutfette

Eine Erhöhung des Serumcholesterins mit 480 mg% und eine extreme Erhöhung der veresterten Fettsäuren mit 5040 mg%

Name	Mon/J	Leuko 4-9000/mm³	Hb g%	Ery Mill/mm³	Thrombo -250000	AEo 80 -360	Lympho 20-40%	Chol -300 mg%	Trigl -150 mg%
E.Kr.	6/76	6 800	14,2	4,3	201 000	-	52	250	133
J.Fr.	8/76	7 800	14,9	5,3	364 000	-	34	170	100
H.Wä.	8/76	8 400	14,2	5,0	280 000	-	32	180	145
H.Ba.	3/76	7 800	15,0	5,0	-	13	-	235	85
M.Ha.	7/76	7 300	14,6	4,5	216 000	61	46	250	106
G.St.	11/63	9 050	14,9	-	-	140	36	-	-
M.Br.	10/61	8 200	17,5	4,4	-	-	23	272	-
F.Wo.	3/68	6 450	14,6	4,1	-	-	27	-	-
A.Sch.	3/76	-	-	-	-	-	-	-	-
V.Pr.	5/72	9 670	14,6	4,5	163 000	42	-	280	-
B.He.	3/63	8 700	11,8	3,9	-	-	45	-	-
I.Bi.	11/75	6 100	14,1	4,4	280 000	542	54	190	170
E.We.	6/76	6 400	14,2	4,5	167 000	-	38	225	220
H.We.	8/76	8 200	16,0	5,2	-	-	-	-	148
M.Fe.	3/76	10 200	16,3	5,1	220 000	36	28	230	140
M.Bi.	2/76	6 300	15,4	4,9	159 000	197	26	290	80
L.Te.	10/76	7 400	16,5	5,3	200 000	32	27	290	-
E.Fr.	5/76	10 400	15,3	4,8	236 000	492	28	480	-
T.Sa.	5/76	6 800	15,0	4,5	225 000	42	23	200	150
K.Ha.	6/70	6 880	12,9	-	-	0	-	-	-
H.Sch.	3/76	5 100	14,5	4,5	298 000	-	52	220	145
S.Mo.	6/76	6 600	14,6	5,7	224 000	-	44	256	265
E.Ba.	5/76	6 800	19,0	5,6	150 000	36	30	173	160
E.Sp.	11/73	8 600	15,5	5,4	-	-	-	220	-
E.Se.	4/76	9 100	14,0	4,6	273 000	65	22	160	175
C.Mö.	3/76	5 800	13,6	4,3	172 000	74	38	190	55
H.Kl.	11/72	6 400	15,8	4,9	-	-	-	235	-

Tabelle 20: Laborbefunde von 27 operierten Patienten

Na mval/l mg%	Kalium mval/l mg%	Chlor. mval/l mg%	Calc. mg%	Phos. mg%	Sre-Bas.-H. ph	HCO_3	Gluk.tol. o.Nü.blut-zucker in mg%	BSG	Urin
134	4,5	99	4,7	3,5	-	-	-	6/22	s
134	4,5	102	4,5	4,5	-	-	-	16/39	s
138	4,0	103	4,5	4,0	-	-	-	5/12	s
147	3,8	106	4,8	3,5	-	-	norm.	8/17	n
142	3,9	103	4,5	3,8	-	-	norm.	8/21	n
148	4,7	107	4,1	1,2	-	-	norm.	10/28	s
307	16,9	331	-	-	-	-	path.	11/26	s
138	4,8	-	-	-	7,44	29,9	304	12/36	s,P,G
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
140	4,0	-	10,3	4,0	7,38	21,9	norm.	14/33	s
-	4,4	-	5,0	-	-	-	-	47/74	s
139	4,1	109	4,4	3,1	7,41	21,9	norm.	19/43	s
144	3,9	109	4,3	3,3	-	-	norm.	10/24	s
138	4,3	105	4,9	3,2	-	-	115	16/38	a
140	4,2	95	5,0	3,9	7,40	23,7	path.	3/9	a
146	4,3	106	4,7	3,8	7,31	18,7	path.	14/28	n
136	4,4	-	10,1	3,3	-	-	norm.	20/35	n
129	4,2	95	4,5	2,9	7,38	22,0	194	38/65	s,P,G
143	4,0	103	4,4	2,8	-	-	path.	5/15	s,G
142	3,8	-	4,8	-	7,38	23,0	236	4/14	s,P,G
143	4,9	105	5,1	3,1	-	-	norm.	7/19	s
146	5,0	108	4,1	3,0	-	-	norm.	23/50	s
142	4,2	105	5,1	3,8	7,44	25,5	norm.	1/2	s
139	4,1	-	9,8	3,3	7,38	21,8	100	4/14	s
141	4,1	105	4,4	4,1	7,43	25,5	norm.	20/35	s
144	4,1	107	4,6	3,7	7,35	20,0	norm.	2/9	s
141	4,3	-	9,8	2,6	-	-	norm.	3/14	s

wurde bei Patientin E.Fr. festgestellt. Bei 3 anderen Patienten waren die Cholesterinwerte nur leicht erhöht.

9.2.4.4. Plasmaelektrolyte

Eine Hypokaliämie wurde bei keinem Patienten gefunden, dagegen zeigten 4 Patienten (H.Sch., S.Mo., F.Wo. und G.St.) eine Hyperkaliämie.
Von insgesamt 19 Patienten war das Serumchlorid bei 3 Patienten ohne Rezidiv (S.Mo., E.We., I.Bi.) erhöht, bei 3 Patienten mit Rezidiv (M.Fe., M.Br., E.Fr.) dagegen erniedrigt.
Eine Erhöhung des Serumnatriums wurde bei H.Ba. und G.St. beobachtet, während bei 3 Patienten (E.Kr., J.Fr., E.Fr.) niedere Natriumwerte gefunden wurden. In der überwiegenden Zahl der Fälle lagen sie im Normbereich.
Das Serumcalcium war bei 6 gegenüber präoperativ 3 Patienten erniedrigt. Bei G.St. und S.Mo. bestand eine ausgeprägte Hypocalcämie mit 4,1 mval/l, während bei den 4 anderen Patienten die Calciumwerte nur gering erniedrigt waren.
Das Phosphat lag nur bei G.St. unterhalb der Norm.

Eine Alkalose wurde bei einem der 11 untersuchten Patienten (F.Wo.) beobachtet, während bei 2 eine metabolische Azidose festgestellt wurde.

9.2.4.5. Zuckerstoffwechsel

Die Zuckerstoffwechselstörung hatte sich bei den gesunden Patienten zusammen mit den anderen Symptomen zurückgebildet. Lediglich bei den 7 Patienten, die ein Rezidiv oder keine Remission hatten, war eine Kohlenhydratstoffwechselstörung nachweisbar. Bei E.Fr., K.Ha. und F.Wo. bestand ein manifester Diabetes, bei den übrigen 4 Patienten (M.Bi., T.Sa., M.Br., M.Fe.) war eine pathologische Glukosebelastung festzustellen.

9.2.5. Steroiduntersuchungen nach der Adrenalektomie

Plasmacortisol (Tab. 21, Abb. 15 und 16)

Bei den substituierten Patienten fand sich ein unauffälliges Plasmacortisol.
Bei Patientin V.Pr. war der Plasmacortisolspiegel nach zweitägigem Absetzen der Cortison-Substitution mit 5,9 µg% noch relativ niedrig, bereits ein Jahr später sezernierte der verbliebene Nebennierenrest genügend NNR-Steroide, so daß keine weitere Substitution mehr erforderlich war. Das im Oberschenkel implantierte Nebennierengewebe bei H.Wä. schien ausreichend zu sezernieren; mit einer niederen Substitution von 12,5 mg Cortison wurde ein gleichbleibend an der oberen Normgrenze liegender Plasmacortisolspiegel erzielt.

Bei den Patienten, die keine Substitution benötigten, wurde in 3 Fällen (M.Fe., M.Bi., S.Mo.) ein aufgehobener, in 3 anderen Fällen (E.Fr., E.Ba., W.No.) sogar ein inverser Tagesrhythmus beobachtet, während bei H.Sch., T.Sa., E.Se. und C.Mö. das Plasmacortisol die normalen Tagesschwankungen aufwies (Abb. 16).

Ein erhöhtes Plasmacortisol war bei 5 Patienten mit einer NNR-Hyperplasie nachzuweisen. Bei M.Fe. lagen die Plasmacortisolwerte im März 1976 noch im Normbereich, während sie im Oktober 1976 mit 17,9 µg% leicht erhöht waren. Ebenfalls erhöhte Werte mit 18,6 µg% im Mai 1976 wies T.Sa. auf. W.No. zeigte kurz nach der Operation erhöhte Plasmacortisolwerte und ein hohes Urincortisol. Ebenfalls ein erhöhtes Plasmacortisol wurde bei F.Wo. mit dem destruierenden Hypophysentumor nach der erfolglosen subtotalen Adrenalektomie 5 Monate vor ihrem Tode festgestellt. Die höchsten postoperativen Plasmacortisolwerte fanden sich bei K.Ha..
Bei L.Te. und H.Kl. mit dem NNR-Carcinom war das Plasmacortisol nicht erhöht.

Name Datum	Subst.mit mg Cort.	Plasmacortisol µg/100 ml 8^{00}	16^{00}	Urincort. µg/d 200	PSC mg/d	17-Keto mg/d
E.Kr. 6(76)	25	2,2	4,5	-	-	-
J.Fr. 8(76)	50	1,5	1,5	-	-	2,9
H.Wä. 7(76)	12,5	16,0	24^{00} 15,8	100,6	-	4,1
H.Ba. 4(75)	50		13^{00} 2,9	-	6,7	3,0
M.Ha. 7(76)	25	8,9	7,4	-	-	5,8
G.St. 11(63)	25	-	-	-	3,3	9,0
M.Br. 10(61)	-	-	-	-	0,6	1,9
F.Wo. 3(68)	-	22,8	-	-	4,7	1,8
A.Sch. 3(76)	37,5		11^{00} 6,3	-	-	3,1
V.Pr. 5(72)	-	5,9	-	-	-	-
B.He. 2(62)	37,5	-	-	-	13,4 5,7/18,1	2,6
I.Bi. 11(75)	15	3,7	-	-	-	-
H.We. 5(73)	12,5	3,0	-	-	-	-
M.Fe. 3(76)	-	11,2	10,4	54,3	-	10,2
M.Bi. 2(76)	-	14,9	11,9	235,4	-	20,5
L.Te. 11(71)	-	-	12^{30} 9,7	-	3,9	10,6
E.Fr. 5(76)	-	14,2	15,7	67,1	-	7,4
T.Sa. 9(75)	Elipten seit 74	17,1	12,7	231,9	-	20,5
K.Ha. 6(70)	-	-	10^{00} 53,6	1023,6	19,0	30,8
H.Sch. 3(76)	-	7,5	5,5	28,6	-	6,4
S.Mo. 1(76)	-	7,9	7,9	60,7	-	11,4

Name Datum	Subst.mit mg Cort.	Plasmacortisol µg/100 ml 8^{00}	 16^{00}	Urincort. µg/d 200	PSC mg/d	17-Keto mg/d
K.Sp. 7(59)	-	-	-	-	17,8 16,9/18,6	19,1 17,6/20,7
E.Ba. 4(76)	-	11,9	12,7	-	-	7,7
W.No. 3(72)	-	14,1	19,4	509,6	-	15,8
E.Sp. 2(72)	-	-	-	-	1,6	3,1
E.Se. 2(76)	-	8,9	5,6	39,0	-	2,8
C.Mö. 3(76)	-	9,2	4,8	69,3	-	6,6
H.Kl. 11(72)	-	-	10^{45} 10,8	-	1,3	4,9

Tabelle 21: Ergebnisse der Hormonbestimmungen nach der Adrenalektomie

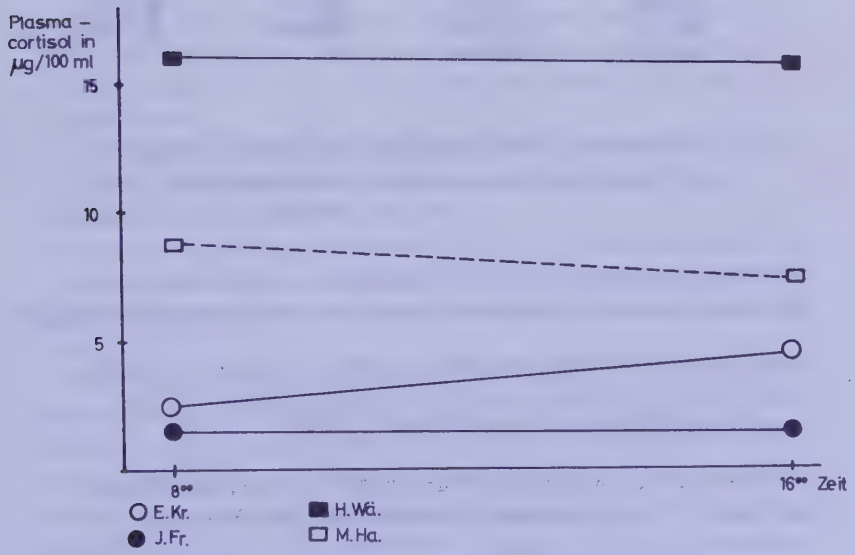

Abb. 15: Plasmacortisolspiegel bei bilateral total (——) und subtotal (- - -) adrenalektomierten Patienten

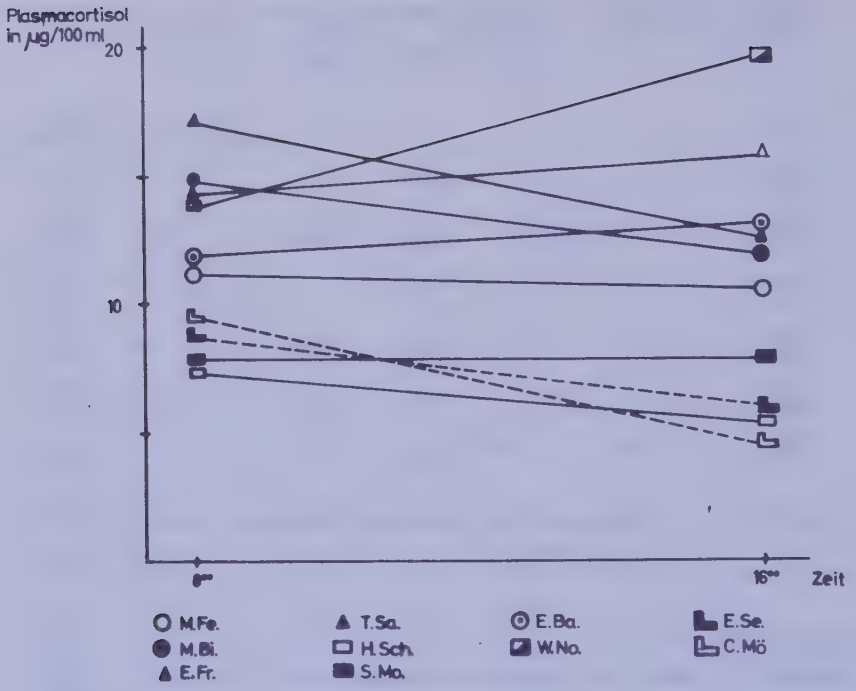

Abb. 16: Plasmacortisolspiegel bei unilateral adrenalektomierten Patienten mit NNR-Hyperplasie (——) und mit NNR-Adenom (– –)

Die Urincortisol-Ausscheidung betrug bei T.Sa. und M.Bi. mehr als 200 µg/d, bei W.No. und K.Ha. sogar mehr als 500µg/d.

Eine erhöhte PSC-Ausscheidung war bei 3 Patienten (K.Ha., K.Sp., B.He.) nachweisbar. B.He. zeigte unter 37,5 mg Cortison-Substitution erhöhte PSC im Urin.

Die 17-Keto waren bei K.Ha. und K.Sp. erhöht, ebenfalls bei W.No., T.Sa. und M.Bi., während sie bei M.Fe. im oberen Normbereich lagen.

9.2.6. Funktionsteste

9.2.6.1. A C T H - Test nach der Adrenalektomie (Tab. 22 und Abb. 17)

Der Anstieg des Plasmacortisols unter ACTH lag bei H.Sch., E.Ba. und E.Se. mit dem exstirpierten NNR-Adenom im Normbereich.

Bei Patientin M.Fe. stieg das Plasmacortisol vor der Hypophysenbestrahlung auf 519 % des AW an, kurz danach nur noch auf 357 % und 1974 lediglich auf 125 % des AW, während das Urincortisol auf 426 % des AW anstieg.

Desgleichen wurde bei Patientin L.Te. unter ACTH nur eine Zunahme des Plasmacortisols auf 150 % des AW erzielt, während die PSC auf 421 % des AW anstiegen.

Bei Patientin M.Bi. zeigte das Plasmacortisol nach vorausgegangener Adrenalektomie rechts und Hypophysenbestrahlung eine Vermehrung auf 275 % des AW. Nach bilateraler Adrenalektomie und anschließender Implantation von Nebennierengewebe in den Oberschenkel war ein Anstieg des Plasmacortisols auf 121 % des AW zu verzeichnen, was zunächst für ein Angehen des Implantats sprach. Bei der letzten Untersuchung ließ sich das Implantat jedoch nicht mehr stimulieren.

Bei Patientin E.Fr. kann aufgrund der Stimulierbarkeit bis auf 200 % des AW ein Angehen des Implantats angenommen werden.

Bei H.Wä. war unter ACTH eine Stimulation des Plasmacortisols auf 123 % zu erreichen. Die Patientin nahm über einen längeren Zeitraum hinweg überhaupt kein Cortison ein.

M.Ha., G.St., B.He. und M.Br., bei denen eine subtotale Adrenalektomie durchgeführt wurde, reagierten auf die ACTH-Verabreichung mit einer Zunahme der PSC-Ausscheidung. Da die Sekretion des verbliebenen Nebennierenrestes nicht ausreichte, war bei diesen Patienten mit Ausnahme von M.Br. eine Teilsubstitution notwendig.

Auch bei Patientin E.Sp., die einen Anstieg der PSC auf 184 % des AW aufwies, reichte die Sekretionsleistung

Tabelle 22: A C T H - Teste nach der Adrenalektomie

Anstieg in % des AW

Name Datum	Tage/Einheiten Synacthen	Plasma- cortisol	Urin- cortisol	PSC	17-Keto
H.Wä.					
20.7.73	1 / 40	113	-	-	-
5.10.73	1 / 0,5 mg	167	-	-	-
3.1.74	1 / 0,5 mg	118	-	-	-
30.7.76	1 / 0,5 mg	123	-	-	-
H.Ba. 3.2.71	1 / 0,5 mg	177	-	-	-
M.Ha.					
27.9.60	1 / 40	-	-	91	357
1.3.61	1 / "	-	-	120	226
28.7.62	1 / 20	-	-	111	164
14.10.66	1 / 40	-	267	-	-
28.7.76	1 / 0,25 mg	146	-	-	-
G.St.					
7.12.57	1 / 20	-	-	170	104
19.12.57	1 / 20	-	-	134	144
30.1.62	1 / 20	-	-	191	266
11.11.63	1 / 40	-	-	422	233
M.Br.					
10.10.60	1 / 40	-	-	161	254
28.10.60	1 / 20	-	-	166	154
B.He.					
14.11.60	1 / 20	-	-	362	238
14.2.61	1 / 40	-	-	172	132
I.Bi. 6.9.65	1 / 40	-	-	147	141
M.Fe.					
16.2.66	1 / 50	519	-	223	110
7.10.68	1 / 50 n.Hyp.bes	357	-	194	256
18.2.74	1 / 0,25 mg	125	426	-	-
M.Bi.					
11.11.65	1 / 50	275	-	160	154
1.9.71	1 / 0,25	-	-	577	241
26.8.76	1 / 50	121	-	-	-
20.12.76	1 / 50	-	-	-	-
L.Te. 10.2.66	1 / 50	150	-	421	117
E.Fr. 20.12.76	1 / 50	200	-	-	-
H.Sch. 11.3.76	2 / 1 mg	260	-	234	240
E.Ba. 14.5.76	1 / 1 mg	344	-	-	-
E.Sp. 20.4.60	1 / 10	-	-	184	69
E.Se. 10.4.76	1 / 1 mg i.m	317	-	-	-

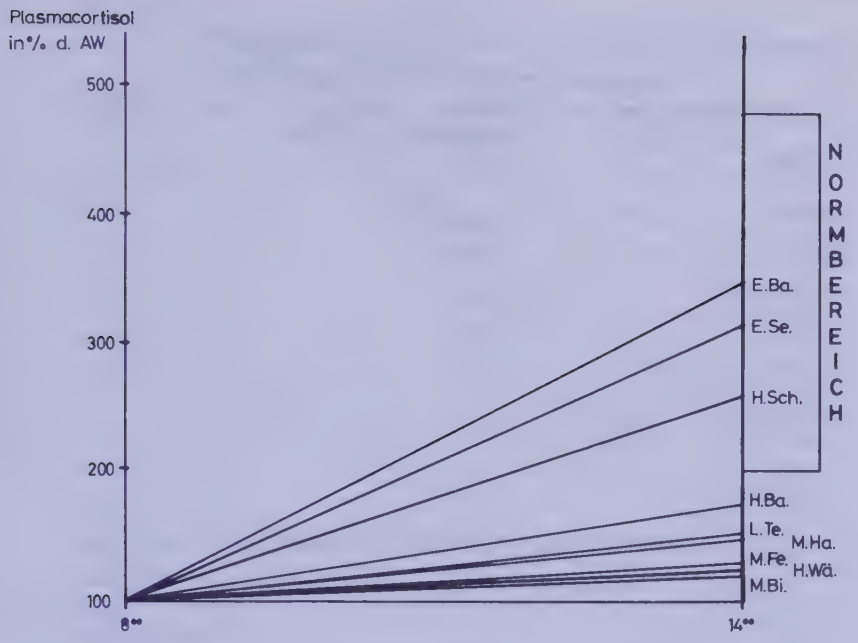

Abb. 17: A C T H - Teste nach der Adrenalektomie

der noch relativ atrophischen kontralateralen Nebenniere nicht aus. Erst nach 14 Jahren nahm diese Nebenniere ihre volle Funktion auf.

9.2.6.2. D e x a m e t h a s o n - Test

Dexamethason-Kurztest (Tab. 23, Abb. 18)

Der Dexamethason-Kurztest wurde bei 6 Patienten mit NNR-Hyperplasie nach unilateraler Adrenalektomie durchgeführt. Bei 5 Patienten ließ sich das Plasmacortisol um weniger als 50 % hemmen; bei L.Te. hingegen war ein Abfall des Plasmacortisols auf 23 % des AW eingetreten.
Bei M.Bi. sank das Plasmacortisol 3 Wochen nach der Iridium-Implantation auf 61 % des AW.

Tabelle 23: D e x a m e t h a s o n - Kurztest

Plasmacortisol um 8^{00} Uhr in % des AW

Name	Tage/mg Milli-corten	Plasma-cortisol	Urin-cortisol	PSC	17-Keto
A.Sch. 18.10.71	0,5	84			
M.Fe. 15.7.70	1	keine			
22.2.74	2	35			
M.Bi. 15.5.72	1	61			
21.3.74	1	50			
L.Te. 5.9.73	1	23			
T.Sa. 10.5.74	0,5	79			
S.Mo. 16.1.76	1	57			
	D e x a m e t h a s o n - Test mit 2 und 4 mg				
M.Bi. 4.9.71	6 / 2	-	-	50	122
E.Fr. 23.5.76	3 / 4	29	-	-	-
T.Sa. 30.5.76	3 / 4	42	-	-	-
E.Ba. 19.5.76	3 / 4	16	-	-	-
	D e x a m e t h a s o n - Test mit 6 mg				
M.Fe. 21.1.66	2 /	40	-	28	53
M.Bi. 18.11.65	2	Hemm.	97	81	68
23.10.67	2	Hemm.	-	38	54
23.2.68	2	29	-	-	-
T.Sa. 24.5.74	2	21	-	73	-
K.Ha. 14.5.66	2	75	157	137	94
E.Ba. 29.1.71	2	37	-	-	-

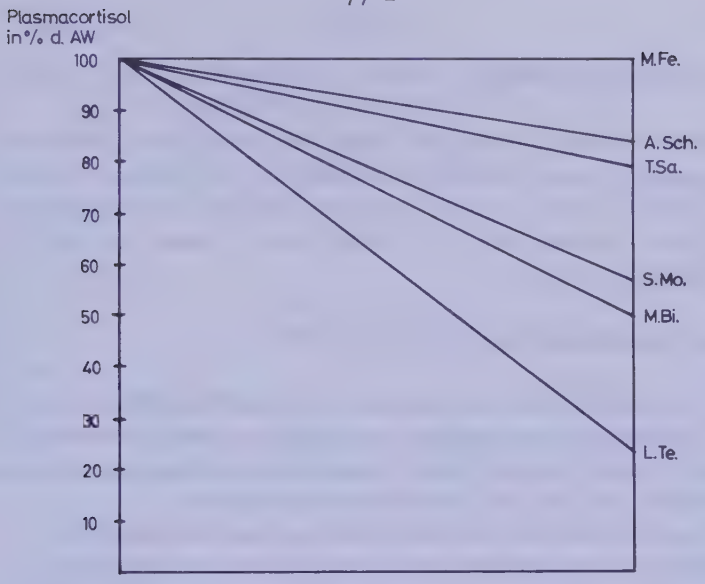

Abb. 18: Dexamethason-Kurztest mit 1 mg um 24^{00} Uhr

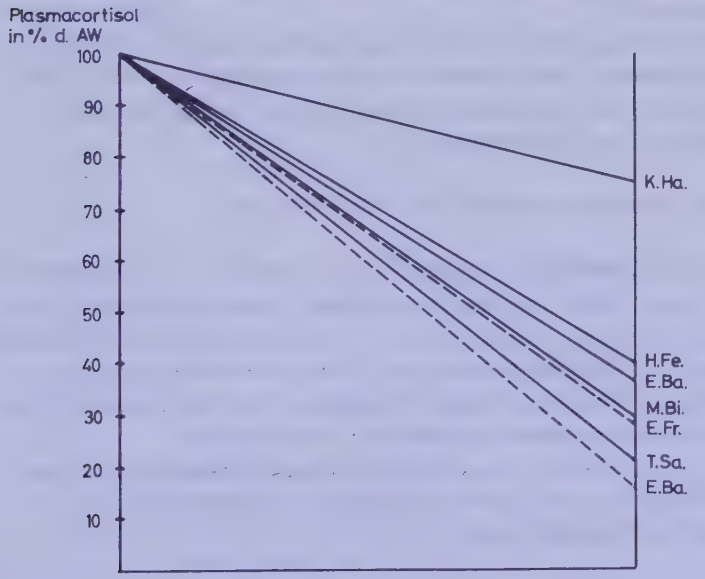

Abb. 19: Dexamethason-Teste mit 4 mg(---) und 6 mg(—)

4 mg Dexamethason-Test (Tab. 23, Abb. 19)

Dieser Test wurde bei 3 Patienten mit NNR-Hyperplasie nach unilateraler Adrenalektomie angewendet. Bei allen 3 Patienten (E.Fr., T.Sa., E.Ba.) trat eine Hemmung des Plasmacortisols um mehr als 50 % des AW nach 3 Tagen je 4 mg Dexamethason auf.

6 mg Dexamethason-Test (Tab. 23, Abb. 19)

Bei 5 Patienten mit NNR-Hyperplasie wurde der Test nach unilateraler Adrenalektomie durchgeführt. Bei 4 Patienten (T.Sa., M.Fe., M.Bi., E.Ba.) wurde ein Rückgang des Plasmacortisols um mehr als 50 % des AW beobachtet.
Bei M.Bi. ließ sich kurz nach der Adrenalektomie eine Hemmung des Plasmacortisols erzielen, während das Urincortisol und die PSC nur partiell hemmbar waren. Zwei Jahre später war auch eine deutliche Hemmung der PSC zu beobachten.
Bei K.Ha. mit dem schweren Cushing-Rezidiv war eine teilweise Hemmung des Plasmacortisols nachweisbar, die Urincortisol- und PSC-Ausscheidung hingegen zeigten eine Zunahme unter Dexamethason.

8 mg Dexamethason-Test (Tab. 24, Abb. 20)

Bei 5 Patienten mit NNR-Hyperplasie fand der Test Anwendung. Bei I.Bi., M.Fe. und T.Sa. war eine deutliche Hemmung des Plasmacortisols festzustellen. Desgleichen zeigte Patientin F.Wo. mit dem destruierenden Hypophysenadenom nach unilateraler Adrenalektomie im Gegensatz zu dem präoperativen Befund eine Hemmung um mehr als 50 % des AW.
Bei Patient H.Ba. dagegen blieben das Plasmacortisol und auch die PSC nach der linksseitigen Adrenalektomie praktisch unbeeinflußt.

Tabelle 24: D e x a m e t h a s o n - Teste mit 8 mg je 2 Tage. Hemmung in % des AW.

Name Datum	Plasma- cortisol	Urin- cortisol	PSC	17-Keto
H.Ba. 23.1.71	94	77	83	89
F.Wo. 10.5.66	40	69	23	67
I.Bi. 23.9.65	17	23	-	-
M.Fe. 10.10.68 n. Hypo.bestr.	-	-	56	42
18.7.70	21	-	52	48
T.Sa. 29.5.74	34	-	31	-

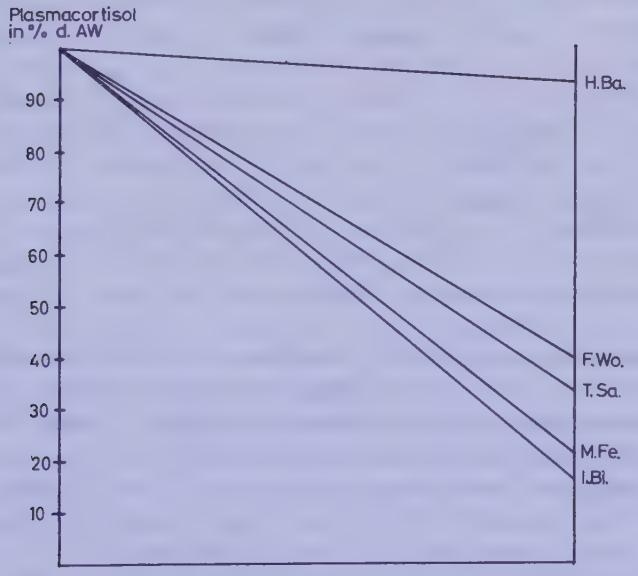

Abb. 20: D e x a m e t h a s o n - Teste mit 8 mg je 2 Tage

Tabelle 25: M e t o p i r o n - Teste, 2 Tage je 3 g.
Hemmung bzw. Anstieg in % des AW.

Name Datum		Plasma-cortisol	Urin-cortisol	PSC	17-Keto
G.St. 13.2.67		-	-	21	124
17.11.63		-	-	191	266
A.Sch. 9.7.66		-	-	178	164
I.Bi. 11.9.65		-	-	172	139
M.Fe. 26.3.69	1Mon. 1,2,1..Tbl.	-	-	34	40
15.5.70	1Tbl. tägl.	-	-	18	97
28.6.72	"	42	-	52	60
M.Bi. 16.11.65		-	-	200	110
19.2.68		-	-	211	126
T.Sa. 13.5.74		keine	-	105	138
E.Ba. 14.7.70		19	-	127	103
A.Sch. 17.5.72	4 Tbl. Elipten + 0,5 mg Metop.	35	-	-	-
T.Sa. 12.11.74	1 Tbl. Elipten tägl.	45	-	-	-

9.2.6.3. M e t o p i r o n - Test

Der Metopiron-Test wurde bei 7 Patienten mit NNR-Hyperplasie durchgeführt. Bei M.Fe. kam es unter der Behandlung mit täglich einer Tablette (750 mg) Metopiron zu einer Abnahme des Plasmacortisols, ebenso gingen die PSC zurück.
3 Wochen nach der Adrenalektomie kam es bei E.Ba. zu einem Absinken des Plasmacortisols auf 19 % des AW, während die PSC mit einer Zunahme auf 127 % des AW reagierten.
Bei T.Sa. blieben sowohl das Plasmacortisol als auch die PSC von der Metopirongabe unbeeinflußt, während unter Elipten ein Rückgang des Plasmacortisols um mehr als 50 % festzustellen war.
Bei M.Bi. stiegen die PSC auf 211 % des Ausgangswertes an,

während bei G.St., A.Sch. und I.Bi. ein Anstieg der PSC zwischen 172 und 191 % des AW zu verzeichnen war.

9.2.7. Individuelle 17-Ketosteroid-Ausscheidung nach Adrenalektomie (Tab. 26)

Bei H.Wä., A.Sch., E.We. und M.Ha. wurde eine vermehrte Ausscheidung der 11oxylierten 17-KS beobachtet, insbesondere der 11-Keto-Ätio und 11-OH-Ätio entsprechend der Cortisolmedikation.
Einen Anstieg der 11-OH-Ätio zeigten F.Wo. und B.He. nach der unilateralen Adrenalektomie, nach der subtotalen Adrenalektomie war bei B.He. ein beträchtlicher Rückgang der 11-OH-Ätio-Komponente zu beobachten.
Bei K.Ha. fiel bereits 2 Jahre nach der unilateralen Adrenalektomie neben einer stark erhöhten Ausscheidung der gesamten 17-KS eine vermehrte Ätio- und massiv erhöhte 11-Keto-Ätio-Ausscheidung auf, außerdem eine geringe Zunahme der 11-OH-Andro und 11-OH-Ätio. Die 11-Keto-Ätio-Ausscheidung, die höchste von allen Patienten, war auch vor der Adrenalektomie schon leicht erhöht.
Auch bei S.Mo. zeigte sich nach kurzzeitiger Normalisierung des Ausscheidungsmusters in der postoperativen Phase bereits nach der Hypophysenbestrahlung ein Anstieg der gesamten 17-KS mit erhöhter Ätio-, 11-Keto-Ätio- und 11-OH-Andro-Ausscheidung bei niederer DHA-Ausscheidung.
Bei K.Ha. war die 11-OH-Ätio-Fraktion, bei S.Mo. dagegen die 11-OH-Andro-Fraktion vermehrt.
Die relativ vermehrte DHA- und 11-OH-Andro-Ausscheidung bei H.Sch. und die erhöhte 11-Keto-Andro- und 11-OH-Andro-Ausscheidung bei I.Bi. entsprachen dem klinischen Bild mit dem noch starken Hirsutismus.

Bei M.Fe. mit der Mischform des M. Cushing lag die Ausscheidung der gesamten 17-KS im Normbereich. Unter Eliptenbehandlung kam es zu einem Rückgang der 11desoxylierten 17-KS und einer Zunahme der 11-Keto-Ätio-Ausscheidung.
Nach der Eliptenbehandlung war neben den im oberen Norm-

Tabelle 26: Individuelle 17-Ketosteroide im Urin nach der Adrenalektomie (in mg/d)

Name Datum	Subst. mg Cort.	Ges. 17-KS	Andro	Ätio	DHA	11-KA	11-KÄ	11OHA	11OHÄ
J.Fr. 3.8.76	50	2,48							
H.Wä. 28.7.76	12,5	4,08	0,82	1,37	0,11	0,16	1,16	0,23	0,23
M.Ha. 23.7.76	25	5,84	0,86	2,14	0,09	0,33	1,64	0,21	0,58
23.11.76	"	4,16	0,92	0,92	Ø	0,26	1,01	0,64	0,17
G.St. 7.11.63	25	-	0,94	2,37	0,31	0,02	0,13	0,06	0,21
M.Br. 17.8.60	25	4,29	0,50	1,14	0,02	0,18	1,81	0,13	0,34
22.10.61	-	1,87	0,21	0,49	0,01	0,06	0,54	0,20	0,30
F.Wo. 20.1.66	-	3,52	0,42	0,69	0,13	0,18	1,03	0,48	0,59
A.Sch. 8.3.76	37,5	3,08	0,08	0,37	Ø	0,13	0,88	0,45	0,37
B.He. 30.5.60	37,5	3,81	0,58	0,78	0,22	0,19	0,38	0,47	0,79
20.6.60	"	6,61	2,31	1,91	0,01	0,27	0,27	0,63	0,54
8.2.62	"	1,16	0,15	0,26	0,08	0,07	0,06	0,14	0,12
I.Bi. 5.9.65	15	8,12	1,37	1,18	Ø	0,07	0,87	0,50	1,81
22.10.65	"	1,47	0,04	0,04	Ø	0,39	0,43	0,22	0,35
E.We. 22.7.76	37,5	4,14	0,39	0,77	Ø	0,27	1,87	0,19	0,67
M.Fe. 10.11.59	-	5,16	1,04	2,18	0,26	0,04	0,52	0,35	0,22
20.3.61	-	4,06	0,92	1,67	0,40	0,03	0,38	0,10	0,18
6.11.63	-	9,53	3,01	2,99	0,18	0,09	1,02	0,26	0,63
15.10.64	-	3,28	0,48	1,50	0,05	0,04	0,45	0,07	0,13
8.4.65	-	5,89	1,42	1,88	0,54	0,04	0,18	0,07	0,04
15.5.75	-	9,83	2,64	2,93	0,94	0,14	1,64	0,76	0,79
25.7.75	1 Tbl.	8,57	2,64	3,07	0,35	0,33	1,00	0,79	0,43
25.8.75	Elipten	6,51	1,40	2,07	Ø	0,21	1,73	0,32	0,46
23.9.75	nach E.	11,30	3,40	5,07	0,62	0,17	1,24	0,34	0,46
18.2.76	-	9,86	3,03	4,79	0,35	0,20	0,57	0,80	0,10
9.3.76	-	10,16	0,85	4,61	1,11	0,28	1,58	0,94	0,80
M.Bi. 10.11.65	-	5,62	0,43	3,07	1,07	0,03	0,22	0,10	0,70
19.3.73	-	11,31	8,39	0,68	0,65	Ø	0,25	0,45	0,05
26.2.75	-	23,97	4,62	10,68	4,55	0,39	1,43	0,95	1,05
11.2.76	-	20,47	1,88	8,71	6,47	0,26	1,21	0,65	1,19
16.12.76	-	4,57	0,36	0,57	0,09	0,57	1,80	0,60	0,57

Name Datum	Subst. mg Cort.	Ges. 17-KS	Andro	Ätio	DHA	11-KA	11-KÄ	11OHA	11OHÄ
E.Fr.									
22.10.65	-	2,96	0,69	0,76	0,10	0,16	0,67	0,19	0,19
9.3.76	-	20,71	1,83	11,33	3,68	0,28	0,72	3,16	0,70
11.5.76	-	7,48	3,12	3,81	0,19	0,06	0,10	0,07	0,05
2.12.76	37,5	3,20	0,41	0,71	Ø	0,20	1,47	0,15	0,26
16.12.76	"	-	0,36	0,57	0,09	0,57	1,80	0,60	0,57
T.Sa.									
6.8.74	-	10,73	3,31	2,85	2,99	0,06	0,40	0,76	0,27
20.5.75	-	9,77	1,72	3,55	2,91	0,23	0,93	0,24	0,19
4.9.75	-	19,88	3,46	8,59	4,56	0,17	1,95	0,38	0,77
8.10.75	1 Tbl.	12,83	2,63	4,54	3,92	0,18	0,34	0,40	0,82
11.11.75	Elipt.	20,44	3,17	6,63	7,23	0,38	1,82	0,78	0,36
9.12.75	"	10,67	1,22	3,75	4,44	0,04	0,47	0,29	0,09
13.1.76	-	16,80	2,62	4,57	7,16	0,20	0,93	0,73	0,45
20.5.76	-	20,25	2,82	6,17	3,65	0,59	4,35	0,89	1,10
K.Ha.									
13.5.68	-	22,90	4,30	7,14	0,46	0,92	8,84	0,46	0,78
H.Sch.									
7.3.76	-	6,38	1,20	2,00	0,61	0,16	0,89	1,00	0,51
S.Mo.									
20.10.75	-	8,01	2,14	2,96	0,35	0,15	0,84	0,89	0,44
11.1.76	-	5,30	1,68	1,45	0,07	0,20	0,55	1,20	0,26
19.2.76	-	11,41	3,09	4,08	0,22	0,33	1,68	1,50	0,51
E.Ba.									
14.3.76	-	7,74	1,34	2,13	2,56	0,18	0,59	0,28	0,42
13.12.76	-	26,07	6,58	9,46	7,08	0,52	1,14	0,44	0,42
E.Sp.									
27.11.59	-	1,53	0,57	0,20	0,05	0,10	0,36	0,06	0,19
27.4.62	12,5	3,15	0,42	0,14	0,01	0,03	1,83	0,06	0,15
E.Se.									
9.4.76	-	2,79	0,58	0,77	Ø	0,20	0,54	0,11	0,22
C.Mö.									
17.3.76	-	6,57	1,17	2,38	1,42	0,21	0,80	0,17	0,21
23.3.76	-	8,39	1,79	3,82	1,22	0,23	0,66	0,18	0,20

bereich liegenden gesamten 17-KS eine vermehrte DHA- und Ätio-Ausscheidung, die gegenüber dem präoperativen Verteilungsmuster ganz im Vordergrund stand, zu verzeichnen; daneben wurden die 11-Keto-Ätio- und 11-OH-Ätio-Fraktion vermehrt ausgeschieden. Die 11-OH-Ätio-Ausscheidung war auch schon vor der Operation erhöht.

Bei M.Bi. war nach der Adrenalektomie keine Normalisierung der präoperativ erhöhten DHA-Ausscheidung zu beobachten. Nach der Iridiumspickung fiel eine vermehrte Ausscheidung

der 11desoxylierten 17-KS, insbesondere der Andro-Fraktion auf. Seit 1975 war eine Erhöhung der gesamten 17-KS aufgetreten mit ganz im Vordergrund stehender Zunahme der DHA- und Ätio-Komponente. Nach der 1976 durchgeführten bilateralen Adrenalektomie fand sich ein der Cortisolmedikation entsprechendes Verteilungsmuster.
Bei Patientin T.Sa. lag die Ausscheidung der gesamten 17-KS weit über dem Schwankungsbereich normaler Frauen. Auffallend war die erhebliche Zunahme der DHA- und Ätio-Komponente, daneben eine relativ geringe Vermehrung der 11-Keto-Ätio- und 11-OH-Ätio-Ausscheidung. Unter Eliptentherapie nur unwesentliche Beeinflussung des Ausscheidungsmusters, danach wieder ähnliches Verteilungsmuster wie vorher.
Patientin E.Fr. mit dem schweren Cushing-Rezidiv zeigte eine starke Erhöhung der Gesamt-17-KS-Ausscheidung sowie der DHA- und Ätio-Ausscheidung gegenüber präoperativ, als die Andro-Ausscheidung relativ hoch war. Außerdem fiel eine starke Vermehrung der 11-OH-Andro auf. Das Ausscheidungsmuster nach der bilateralen Adrenalektomie wies die für die Cortisolmedikation typische Verteilung auf.

Bei Patient E.Ba. und einer Patientin mit operiertem NNR-Adenom (C.Mö.) war eine beträchtlich vermehrte DHA-Ausscheidung festzustellen.
Bei Patientin E.Sp. wurde unter 12,5 mg Cortison eine vermehrte 11-Keto-Ätio-Ausscheidung beobachtet.
Das Ausscheidungsmuster bei Patientin E.Se. war unauffällig.

9.2.7.1. Verhalten der individuellen 17-KS unter ACTH, Dexamethason und Metopiron (Tab. 27)

Bei Patientin H.Wä. zeigte das Nebennierengewebe-Implantat unter ACTH-Stimulation einen Rückgang der gesamten 17-KS, während eine vermehrte Ausscheidung der 11-Keto-Andro und 11-OH-Andro zu beobachten war.
Bei H.Sch. trat nach ACTH eine Vermehrung aller Fraktionen auf, wobei die 11-Keto-Ätio und 11-OH-Ätio den höchsten

Tabelle 27: A C T H - Teste nach der Adrenalektomie

Name Datum	Tage/mg i.m	S.Ges. 17-KS	An-dro	Ätio	DHA	11-KA	11-KÄ	11OHA	11OHÄ
				in % des AW					
H.Wä. 30.7.76	1 / 1	82	86	85	Ø	131	105	235	78
M.Ha. 25.11.76	1 /40 E	172	67	177	Ø	104	294	84	300
G.St. 12.11.63	1 /40 E	-	79	69	174	350	262	67	119
I.Bi. 6.9.65	" "	75	103	206	Ø	Ø	89	16	29
M.Fe. 27.7.62	3 /20 E	279	77	298	133	967	503	590	394
M.Bi. 11.11.65	1 /50 E	155	249	116	116	300	164	440	279
E.Fr. 20.5.76	1 / 1	232	165	193	395	767	1880	1171	1820
H.Sch. 10.3.76	2 / 1	240	159	225	234	231	326	160	469
E.Ba. 14.5.76	1 / 1	588	735	428	779	450	398	471	424
E.Sp. 20.4.60	jeden 2.Tag	82	14	45	Ø	60	264	50	21
E.Se. 12.4.76	1 / 1	430	376	600	Ø	275	417	136	232
	mg D.	D e x a m e t h a s o n - Teste							
M.Fe. 2.8.62	2 / 2	233	67	349	Ø	200	345	280	272
M.Bi. 19.11.65	2 / 6	42	105	29	21	233	77	71	
		M e t o p i r o n - Teste							
H.Wä. 7.8.76	Metop. 2 / 3 g	49	-	-	-	-	-	-	-
G.St. 17.11.63	"	≠	91	107	100	350	85	30	10
M.Bi. 15.11.65	"	214	488	206	306	-	30		
25.3.74	"	206	96	1130	1088	-	36	9	180
E.Fr. 25.5.76	"	486	513	301	358	1867	3560	3457	2280
T.Sa. 1.6.76	"	282	254	425	498	144	93	51	28
H.Sch. 13.3.76	"	173	193	341	30	169	97	18	94
E.Ba. 16.5.76	"	615	1019	687	650	233	244	164	79

Anstieg zeigten wie auch bei M.Ha.. Nach Metopiron wurde ein Anstieg der Gesamt-17-KS-Ausscheidung sowie der Andro-, Ätio- und der 11-Keto-Andro-Fraktion gefunden, während eine erhebliche Hemmung der DHA- und 11-OH-Andro-Ausscheidung festzustellen war.
Bei I.Bi. ging unter ACTH die Ausscheidung der gesamten 17-KS und der 11oxylierten 17-KS zurück, während die Ätio-Ausscheidung anstieg.
Unter ACTH wurde bei M.Bi. und M.Fe. bei Vermehrung der gesamten 17-KS ein hoher Anstieg der 11-Keto-Andro- und 11-OH-Andro-Ausscheidung erzielt.
Nach Dexamethason zeigten bei M.Fe. die gesamten 17-KS eine Zunahme, ebenso die Ätio- und 11-Keto-Ätio-Ausscheidung einen erhöhten Anstieg. Bei M.Bi. dagegen war nach Dexamethason eine deutliche Hemmung der gesamten 17-KS sowie der Ätio- und DHA-Ausscheidung festzustellen, während die 11-Keto-Andro-Ausscheidung eine Zunahme erfuhr.
Nach Metopiron war bei M.Bi. der starke Anstieg der Ätio- und DHA-Fraktion auffallend.

Bei E.Fr. kam es nach ACTH zu einer Vermehrung der gesamten 17-KS sowie sämtlicher Fraktionen, insbesondere der 11oxylierten 17-KS. Der erhöhte Anstieg der 11-Keto-Ätio- und 11-OH-Komponenten war für das Rezidiv charakteristisch. Unter Metopiron trat bei allen Fraktionen eine außerordentliche Vermehrung auf. Besonders auffallend war der exzessive Anstieg der 11-Keto-Ätio- und 11-OH-Andro-Ausscheidung.

Die DHA-, 11-Keto-Andro- und 11-Keto-Ätio-Ausscheidung ließ sich bei G.St. unter ACTH besonders gut stimulieren, während die Andro-, Ätio- und 11-OH-Andro-Ausscheidung zurückging. Nach Metopiron war lediglich ein stärkerer Anstieg der 11-Keto-Andro-Komponente festzustellen, während die 11-OH-Andro- und 11-OH-Ätio-Ausscheidung stark gehemmt wurde.
Bei E.Ba. ließen sich mit ACTH alle Fraktionen stark stimulieren, insbesondere Andro und DHA. Auch unter Metopiron wurde eine verstärkte Ausscheidung der gesamten 17-KS und der Andro-Fraktion beobachtet, hingegen ging 11-OH-Ätio

als einzige Komponente zurück.
Bei Patientin E.Sp., bei der jeden zweiten Tag versucht wurde, die Funktion der kontralateralen, relativ atrophischen Nebenniere mit ACTH zu stimulieren, wurde eine vermehrte 11-Keto-Ätio-Ausscheidung beobachtet, während die gesamten 17-KS und die übrigen Fraktionen einen Abfall zeigten.
Eine vermehrte Ausscheidung aller Fraktionen, insbesondere der Ätio- und 11-Keto-Ätio-Fraktion war bei E.Se. unter ACTH-Verabreichung festzustellen.

10. Kasuistik

Im folgenden Abschnitt werden die Krankheitsverläufe der 31 adrenalektomierten Patienten mit M. Cushing geschildert.

10.1. Patienten mit NNR-Hyperplasie

10.1.1. Patienten mit NNR-Hyperplasie, bei denen eine bilaterale Adrenalektomie durchgeführt wurde

Die 22-jährige Patientin E.Kr. wurde im Dez. 1954 erstmals stationär in die Med. Poliklinik aufgenommen. - Nach einem normalen Partus 1950 wurde die vorher regelmäßige, normal starke Periode immer schwächer in Abständen von 6 - 12 Wochen. Seit Anfang 1954 bemerkte die früher sehr schlanke Patientin eine Gewichtszunahme von 14 kg bei gleichzeitigem Dünnerwerden der Arme und Beine, häufiges Auftreten von blauen Flecken nach Stoß, zunehmende Kraftlosigkeit in Armen und Beinen, die sie zur Aufgabe ihrer Fabrikarbeit zwang; Ausfall der Kopf-, Achsel- und Schambehaarung bei Zunahme der Lanugobehaarung im Gesicht, außerdem heftige Kopfschmerzen, Flimmern vor den Augen, Ohrensausen und allgemeine Müdigkeit.
Klinisch bestanden bei der 161 cm großen, 62 kg schweren Patientin ein Vollmondgesicht mit blauroten Wangen und Doppelkinn, Stiernacken, derbe Struma nodosa, adipöser Stamm mit breiten, roten Striae an den seitlichen Bauchpartien sowie atrophische, trockene Haut; schlanke, muskelschwache Extremitäten; Lanugo auf Oberlippe, Wangen und über dem Kreuzbein bei spärlicher Scham- und Axillarbehaarung; leichte Akne auf dem Rücken, mäßiger Klopfschmerz der gesamten Wirbelsäule (WS). - RR mit 170/100 mmHg deutlich er-

höht und im Ekg leichte Erregungsrückbildungsstörungen über beiden Ventrikeln. Röntgenologisch deutliche Osteoporose der WS, jedoch noch keine Fischwirbelbildung; keine Vergrößerung der Sella. Augenklinische und gynäkologische Untersuchung unauffällig. Bei der Traubenzuckerbelastung diabetische Stoffwechsellage mit geringer Zuckerausscheidung im Urin.

Trotz mehrerer Klinikaufenthalte kam es zu einer Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Wegen Zusammensinterung zweier Wirbelkörper konnte die Patientin weder gehen noch stehen.
Am 21.7.1955 wurden beide Nebennieren total exstirpiert und 1/3 der linken Nebenniere (NN) wurde frei in die Muskulatur des rechten Wundwinkels implantiert. Die histologische Untersuchung ergab eine NNR-Hyperplasie.
Während der postoperativen Phase Thrombose am rechten Bein und zweimal eine Cystopyelitis, außerdem war eine deutliche, linksseitige Herzmuskelschädigung im Ekg nachweisbar.
Unter Behandlung mit Cortison, Percorten und Perandren wurde ein Zurückgehen der Cushing-Erscheinungen und eine erhebliche Besserung des Allgemeinbefindens beobachtet. 2 Monate nach der Operation stellte sich die Periode wieder regelmäßig ein.

Ein halbes Jahr postoperativ zeigte die Patientin ein schmales Gesicht ohne Wangenröte, nach einer Gewichtsabnahme von 7 kg doch meßbar dickere Arme und Beine mit kräftigerer Muskulatur sowie vollkommen abgeblaßte Striae. - RR 150/100 mmHg und deutliche Besserung der linksseitigen Veränderungen im Ekg. Röntgenologisch war ein Rückgang der Osteoporose festzustellen. Auffallend war eine braunfleckige Pigmentierung des Gesichts.
Seit Herbst 1957 bemerkte die Patientin rechts paravertebral eine langsam an Größe zunehmende, druckschmerzhafte Geschwulst in der Nähe des Stichkanals der Hautnähte, die am 11.4.1958 entfernt wurde. Histologisch handelte es sich um ein Desmoid. Anschließend wurde mit 3 900 R nachbestrahlt. In der Folgezeit kein Nachweis von Metastasen.

Bei den regelmäßig ambulant durchgeführten Kontrolluntersuchungen fühlte sich die Patientin wohl, gelegentlich klagte sie über Müdigkeit und Rückenschmerzen, die auf die röntgenologisch unverändert nachweisbare Osteoporose der LWS und BWS zurückgeführt wurden.
Die Patientin war seit der Operation 8 cm kleiner geworden, das Gewicht schwankte zwischen 49 und 55 kg; unveränderte, grobfleckige, bräunliche Pigmentierung an Stirn und Wangen, in der Mundhöhle keine Pigmentierung (lupoide Rosacea); keine Lanugo; Tonus und grobe Kraft der Muskulatur waren nicht herabgestzt.
Seit 1965 war keine Mineralocorticoid-Substitution mehr erforderlich. RR 120 - 140 mmHg systolisch und 60 - 100 mmHg diastolisch. Im Ekg keine pathologischen Veränderungen.Die Sella zeigte keine Vergrößerung. Ophthalmologisch regelrechter Befund.

Im Juni 1976 stationäre Aufnahme. Die Patientin gab bis auf geringe Beschwerden von Seiten der Osteoporose Wohlbefinden an.
Bei der 153 cm großen, 53 kg schweren, pyknischen Patientin fand sich plethorisches Aussehen, noch gering atrophische Muskulatur , vor allem der unteren Extremitäten, kleine Struma parenchymatosa, gering pigmentierte Adrenalektomienarben, Giemen und Brummen über beiden Lungen. - RR 120/60 mmHg und im Ekg geringe Zeichen der Linksherzbelastung. Mäßige, kombinierte Ventilationsstörung bei der Atemfunktionsprüfung. Kein Anhalt für eine Raumforderung im Sellabereich sowie beidseits unauffälliger Fundus, keine Gesichtsfeldausfälle bei der statischen Perimetrie.
Die Patientin war mit 25 mg Cortison ausreichend substituiert. Die Mineralocorticoid-Sekretion des Implantats schien ausreichend zu sein, da die Patientin ohne Mineralocorticoid-Substitution seit Jahren keine orthostatischen Beschwerden hatte.
Die Funktionsteste ergaben eine normale Hypophysenfunktion.

Die 31-jährige Patientin J.Fr. wurde im August 1968 erstmals in die Med. Poliklinik aufgenommen. - Die Patientin hatte 3 normale Schwangerschaften (1959, 1960, Okt. 1966). Nach Auftreten von mindestens einer Periodenblutung Einnahme von Anovlar von Dez. 1966 bis Aug. 1967. Dabei Gewichtszunahme von 7 - 8 kg. Im August nach Absetzen des Präparates keine spontane Periodenblutung mehr. Der Patientin fiel eine zunehmende Schwellung und blaurötliche Verfärbung des Gesichts, Entwicklung eines Bartwuchses, zunehmende Kraftlosigkeit, Müdigkeit, verschwommenes Sehen und Konzentrationsschwäche auf. Seit einem halben Jahr Schmerzen in der Lendengegend. Klinisch zeigte die 158 cm große, 57 kg schwere Patientin ein Vollmondgesicht mit periorbitalen Ödemen, Büffelnacken, Bartwuchs an Ober- und Unterlippe sowie an Wangen, Akne an der Brust und am Rücken mit feinfleckiger Pigmentierung, Cutis marmorata an den Beinen, deutlich reduzierte Extremitätenmuskulatur, schlaff ausladendes Abdomen, bläulich rote Narbe am linken Knie (Autounfall 1962), negativer Rumpel-Leede, herabgesetzte grobe Kraft in Armen und Beinen, keine ausgeprägten Striae distensae.
RR 180/115 mmHg, im Ekg linksventrikuläre Veränderungen der Endschwankung mit angedeuteten Zeichen einer Hypokaliämie. Röntgenologisch schwere, diffuse Osteoporose der WS, deutlich nach dorsocaudal ausgeweitete Sella mit etwas verdünntem Dorsum sellae, jedoch keine Gesichtsfeldausfälle; latenter Diabetes.

Auch nach 1 1/2-monatiger Behandlung mit Metopiron (250 mg tgl.) und 1 1/2 Monate langer Verabreichung von 6-Dehydro-16-Methylen-Hydrocortison (20 - 40 mg tgl.) deutliche Progression des Krankheitsbildes - multiple Rippenfrakturen, Fraktur des 11. BWK, atrophische Bein-, Arm- und Schultergürtelmuskulatur. RR 210/140 mmHg. Die augenärztliche Untersuchung ergab einen Fundus hypertonicus, neben Kaliberunregelmäßigkeiten und Kreuzungszeichen der Gefäße im Bereich

des rechten Augenhintergrundes streifenförmige Blutungen; bei der statisch perimetrischen Gesichtsfelduntersuchung keine Einschränkung des Gesichtsfeldes. Röntgenologisch keine Größenzunahme der Sella.

Am 1.2. 1970 wurde die beidseitige Adrenalektomie durchgeführt. Die histologische Diagnose lautete NNR-Hyperplasie vorwiegend der Z. fasciculata.
Der postoperative Verlauf wurde durch einen schweren Harnwegsinfekt kompliziert. Unter der Substitution mit 50 mg Cortison Ciba und 1 mg Percorten hatten sich die Cushing-Symptome nahezu vollständig zurückgebildet, der Glukosestoffwechsel normalisierte sich. RR 140/90 mmHg, Gewichtsreduzierung um 6 kg, schmales Gesicht; im Juni 1970 Wiederauftreten der Periode nach einer Amenorrhoe von insgesamt 3 Jahren, kräftigere Muskulatur der Extremitäten, jedoch unverändert ausgeprägte Osteoporose mit Kompressionsfrakturen im Bereich des 11. BWK und des 1. und 2. LWK. Auf der Sellazielaufnahme allseits glatt berandete Sella. Allerdings fiel bereits eine stärkere Pigmentierung auf.

Bei den in den folgenden Jahren regelmäßigen Kontrolluntersuchungen bestand der Verdacht auf ein sich vergrößerndes Hypophysenadenom aufgrund der Sellazielaufnahmen, der erhöhten ACTH-Werte (größer 800 pg/ml) und der zunehmenden Pigmentierung.

Bei der Kontrolluntersuchung im August 1976 klagte die Patientin über morgendliche Müdigkeit, die sich im Laufe des Tages besserte, über Schmerzen in der unteren LWS bei längerem Sitzen.
Auffallend war bei der 156 cm großen, 48 kg schweren Patientin die braune Pigmentierung des gesamten Integumentes insbesondere der Narben, Hyperpigmentierung der Handlinien, leichte Pigmentation der Mundschleimhaut. Kleine Struma diffusa bei HU von 34/35 cm. RR 100/75 mmHg, keine orthostatische Dysregulation. Im Ekg unauffälliger Kurvenverlauf. Röntgenologisch keine Zunahme der Osteoporose, kein weiteres Zusammensintern der WK, jedoch zunehmende Ausweitung der schon früher ausgeweiteten Sella, insbesondere nach caudal und vorne in Richtung auf die Keilbeinhöhlen.
Im TRH-Test gute thyreotrope Partialfunktion der Hypophyse. Stark erhöhte ACTH-Werte (über 800 pg/ml).

Die 26-jährige Patientin H.Wä. wurde im Mai 1973 in die Med. Poliklinik eingewiesen. - Die Patientin bemerkte 3 Jahre vor der Klinikaufnahme eine zunehmende Gesichtsschwellung, Bartwuchs sowie gleichmäßigen Fettansatz an Thorax und Bauch. Trotz strengen Fastens Gewichtszunahme von 15 kg, Heißhunger, vermehrter Durst, ständige Müdigkeit, zunehmende Interesselosigkeit und Adynamie, so daß sie sich bei alltäglichen Belastungen z.B. beim Treppensteigen überlastet fühlte. Seit einem Jahr sekundäre Amenorrhoe, Rücken- und Kopfschmerzen und verschwommenes Sehen.
Klinisch fand sich bei der 156 cm großen, 61 kg schweren

Patientin ein auffallend gerötetes Vollmondgesicht und Stammfettsucht bei schwacher Muskulatur der Extremitäten, reichlich Fettpolster im Nacken, adipöse Bauchdecken mit deutlichem Meteorismus; vermehrte Behaarung im Bereich der Oberlippe, im Nacken und auf dem Rücken; marmorierte Hautzeichnung besonders an den unteren Extremitäten bei allgemein pastöser Haut; Hämatome an Unterschenkeln; frische, rote Striae im Bereich der linken Hüfte, an Axillen, Nates und an der Oberschenkelinnenseite.
RR 150/110 mmHg. Im Ekg betonter Linkstyp, der auf vermehrte Linksbelastung hinwies. Im mittleren BWS-Bereich bei allgemein klopfschmerzhafter WS ausgeprägte Kyphosierung. Röntgenologisch flachbogig S-förmige Skoliose der gesamten WS sowie erhebliche, strähnige Osteoporose in gleicher Form und Stärke im gesamten Wirbelsäulenbereich. Die Schädelaufnahme zeigte eine nicht ausgeweitete Sella, nicht rekliniertes Dorsum sellae sowie regelrechte orbitale Begrenzung. Keine Gesichtsfeldausfälle. Am Fundus beiderseits Drusen im Maculabereich, enggestellte Arterien. Gynäkologisch unauffälliger Befund. Latente diabetische Stoffwechsellage. Die Hormonuntersuchungen und das Retropneumoperitoneum sprachen für eine NNR-Hyperplasie.

Am 2.7.1973 wurde die beidseitige Adrenalektomie durchgeführt; gleichzeitig Implantation eines Teils des rechten Nebennierengewebes in den linken M. sartorius. Histologisch handelte es sich bei der 6,5 x 3,5 x 1,5 cm messenden Nebenniere um eine deutliche Hyperplasie der Z. fasciculata (Z. reticularis geringgradig verbreitert).
Auf den Thoraxaufnahmen konnte postoperativ eine kleine Infiltration mit Winkelerguß links festgestellt werden.

Bereits 2 Monate nach der Operation bemerkte die Patientin eine auffällige, braune Pigmentierung der Haut, insbesondere der Operationsnarben. Nach 2 weiteren Monaten hatte sich das typische Bild eines M. Cushing völlig zurückgebildet.
RR 120/80 mmHg. Wiedereinsetzen der Periodenblutung. Das eingepflanzte Nebennierengewebe zeigte keine ausreichende Stimulierbarkeit, deshalb wurde eine weitere Substitutionstherapie vorgeschlagen. Diese wurde von der Patientin stets großzügig gehandhabt und oft wochenweise abgesetzt, ohne daß sich das Befinden der Patientin geändert hätte.
Während der Schwangerschaft 1974/75 unregelmäßige Cortisoneinnahme. Schwangerschaft und die Geburt eines Sohnes im Februar 1975 verliefen ohne Komplikation. Nach der Geburt bis Juni 1976 wieder völliges Absetzen der Substitutionstherapie.

Einen Monat vor der Kontrolluntersuchung im Juli 1976 bemerkte die Patientin verstärkte Müdigkeit, Schwäche besonders nach körperlicher Belastung und vermehrte Schweißneigung. Die Patientin nahm daraufhin wieder ihre Cortisontabletten, worauf sich die Beschwerden besserten.
Klinisch auffallend war bei der etwas untergewichtigen Patientin (46 kg bei einer Körpergröße von 156 cm) eine ausgeprägte Addisonsche Pigmentierung des gesamten Integumentes,

besonders an lichtexponierten Stellen, ebenso Pigmentation der Mundschleimhaut, an den Flanken und im Schulterbereich pigmentierte Striae, pigmentierte Adrenalektomienarben. RR 110/80 mmHg. Im Ekg unauffällige Endschwankung. Anzeichen für Rechtsherzbelastung.
Auf den Sellazielaufnahmen im Vergleich zu Voruntersuchungen 1973 eine geringfügige Tiefenzunahme der Sella, Doppelkontur im Bereich des Sellabodens. Insgesamt jedoch kein eindeutiger Hinweis auf raumfordernden Prozeß. Kein Anhalt für Knochendestruktion. Aufgehobener Prolactin-Tagesrhythmus, maximal stimulierte ACTH-Sekretion.
Nach den Hormonuntersuchungen war die Reimplantation im linken Oberschenkel erfolgreich. Es bestand eine gute basale Corticoid- und Mineralocorticoid-Sekretion. Nur so ist es verständlich, daß die Patientin über ein Jahr keine Substitution benötigte trotz körperlicher Betätigung und voller Ausübung ihres Berufes.
Nach größerer körperlicher Anstrengung reichte diese Basalsekretion allerdings nicht aus, so daß therapeutisch zusätzlich eine Substitution mit 12,5 mg Cortison Ciba und 1/2 Tbl. Astonin H täglich erforderlich war.

Der 40-jährige Patient H.Ba. kam im Juni 1970 in schwerkrankem Zustand in die Med. Poliklinik. - Seit 1963 bemerkte er eine allmählich zunehmende Umfangminderung der Beine bei gleichzeitiger Gewichtszunahme mit Betonung des Stammes und des Gesichts. 1965 war er wegen plötzlichen Sehstörungen in stationärer Behandlung: Chorio-Retinitis serosa; seither Schwäche in Beinen und Schmerzen in der LWS von lumbagoartigem Charakter, vor 2 Jahren Deutschländer Fraktur am rechten Mittelfuß, seit 1 1/2 Jahren Auftreten von spontanen Blutungen unter die Haut, vor allem nach schwerem Heben, Länger- und Breiterwerden der Striae am Bauch und zunehmende allgemeine Körperschwäche, seit 3 Wochen heftige Schmerzen im Kreuz- und Beckenbereich, besonders im Sitzen.
Bei der Untersuchung des 181 cm großen, 82 kg schweren Patienten fanden sich Facies lunata mit blauroter Verfärbung der Wangen, angedeuteter Büffelnacken, zahlreiche bis linsengroße Petechien am rechten Oberarm, positiver Rumpel-Leede, ausgeprägte muskuläre Insuffizienz mit deutlicher Ausladung des Abdomens, an den Flanken 7 - 10 cm lange, 1 - 1,5 cm breite, rotviolette Striae. An Extremitäten, vor allem Oberschenkeln, deutliche Muskelatrophie; trotz des Tragens von Gummistrümpfen ausgeprägte Unterschenkelödeme. Kräftige Behaarung in Schulter- und Kreuzbeingegend, außerdem an Armen und Oberschenkeln.
RR 180/110 mmHg, im Ekg linkspräkordiale Veränderungen der Kammerendschwankung. Röntgenologisch starke Osteoporose der BWS und des Thorax, Zustand nach Rippenserienfraktur beidseits lateral, außerdem erhebliche Osteoporose der LWS mit Deckplatteneinbruch im lumbosacralen Übergangswirbel. Als Folge der Osteoporose Dorsum sellae nur schemenhaft erkennbar. Die ophthalmologische Untersuchung ergab keine Gesichtsfeldausfälle, am linken Auge präretinale Blutungen, geringe Maculanarben. Diabetische Stoffwechsellage.

Am 30.7.1970 wurde die linksseitige Adrenalektomie durchgeführt. Histologisch handelte es sich um eine insgesamt atrophische linke Nebenniere mit zum Teil deutlich entspeicherter Rinde und mehreren kleinen Rindenadenomen vom Aufbau der Z. fasciculata.
Postoperativ war die diabetische Stoffwechsellage nicht mehr nachweisbar, jedoch bestand unverändert ein Hochdruck mit Werten bis zu 220/130 mmHg, im Ekg Hinweis auf beginnende Linkshypertrophieschädigung mit leichter ST-Senkung in I, avL und V6 mit T-Abflachung. Keine ausreichende Rückbildung der Krankheitszeichen, deshalb wurde am 18.2.1971 die rechte Nebenniere exstirpiert. Die histologische Untersuchung ergab Verbreiterung und zelluläre Hyperplasie der Z. fasciculata bei weitgehendem Schwund der Z. glomerulosa im Sinne einer progressiven Transformation. Bei dem gleichzeitig entnommenen Nierengewebe handelte es sich um eine mäßiggradige Arterio- und Arteriolosklerose der Niere mit einigen subkapsulären vernarbten Nierenkörperchen.

Der Blutdruck sank postoperativ auf Werte um 120/80 mmHg. Die zeitweilig aufgetretenen Beschwerden konnten durch entsprechende Substitution behoben werden. Die Cushing-Züge bildeten sich in der Folgezeit vollständig zurück.
Seit September 1971 arbeitete der Patient ganztägig mit voller Einsatzfähigkeit. Wohlbefinden bis auf gelegentliche Rückenschmerzen. Ein Jahr nach der Operation hatte er 19 kg an Gewicht abgenommen. Bei den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen seither konstantes Gewicht; Blutdruck schwankte zwischen 120 und 160 mmHg systolisch und 70 und 100 mmHg diastolisch.

Im März 1976 ambulante Untersuchung. - Unter Substitution mit 50 mg Cortison und 1 Tbl. Astonin H ordentliches Befinden und gute Leistungsfähigkeit. Patient war beschwerdefrei.
65 kg schwerer, schlanker Patient. RR 140/90 mmHg, im Ekg keine nachweisbaren Veränderungen; Sella deutlich abgeflacht, Größe und Konfigurierung seit 1970 unverändert, Dorsum sellae vermehrt entkalkt. Auch an BWS unveränderter Befund seit 1970, deutlich diffuse Kalksalzminderung und rarefizierte Spongiosazeichnung. Kein Anhalt für gröbere Einbrüche.

10.1.2. Patienten mit NNR-Hyperplasie, bei denen eine einzeitige subtotale Adrenalektomie mit und ohne Hypophysenbestrahlung durchgeführt wurde

Die 38-jährige Patientin M.Ha. wurde im Juli 1960 erstmals in die Med. Poliklinik eingewiesen. - Nach der Geburt des ersten Kindes 1953 bemerkte sie eine Gewichtszunahme, gleichzeitig einsetzende Virilisierung mit starker Oberlippenbehaarung und Ausfallen der Kopfhaare. 1954 Abortus, 1955 und 1957 normale Schwangerschaften. Nach der dritten Geburt begann eine langsam zunehmende Rötung des Gesichts

sowie Pyodermien, Neigung zu Hämatomen, Herzbeschwerden und Kopfschmerzen, regelmäßige, jedoch schwächer werdende Menstruationsblutungen. Im Juli/August 1958 wurde eine Hypophysenbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 4000 R in Krefeld durchgeführt, wonach sich der Hochdruck und die Herzbeschwerden besserten, jedoch nur kurzfristige Besserung der übrigen Beschwerden. Der Bartwuchs wurde so stark, daß sie sich zweimal täglich rasieren mußte. Seit 3 Monaten wieder vermehrte Müdigkeit, Schwäche in den Beinen und Kopfschmerzen.
Klinisch fand sich bei der 172 cm großen, 87 kg schweren Patientin deutliche Stammfettsucht, Vollmondgesicht mit Plethora, rasierte Barba, schütteres Kopfhaar, ausgeprägte rotbraun pigmentierte Striae distensae in der Lendengegend beidseits bis handbreit neben der WS. Auffallend war die Neigung zu Gefäßbrüchigkeit, die sich in tiefen, flächenhaften Blutaustritten besonders am linken Bein äußerte; cyanotische, trockene, dünne, leicht schuppende Haut; Hautveränderungen an der unteren Extremität im Sinne einer Akrodermatitis atrophicans, am rechten Schienbein fünfmarkstückgroße, frische, granulierende Wunde; Fuß- und Fingermykose. RR 150/100 mmHg. Im Ekg leichte linksseitige Vorhofschädigung. Röntgenologisch keine Osteoporose nachweisbar. Schädelaufnahmen, insbesondere Sellazielaufnahme, unauffällig. Prädiabetische Stoffwechsellage.

Am 8.8.1960 wurde die rechte Nebenniere bis auf ein daumennagelgroßes Stück reseziert und die linke in toto exstirpiert. Die histologische Untersuchung ergab doppelseitige NNR-Hyperplasie mit breit entwickelter Z. reticularis. Die makroskopisch an der Oberfläche kleinen, bis hanfkorngroßen, gelblichen Rindenknötchen bestanden überwiegend aus Z. fasciculata ähnlichen Zellen.
Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Bereits 3 - 4 Wochen postoperativ stellten sich wieder Menstruationen ein. Substitution mit 50 mg Cortison Ciba täglich und 25 mg Percorten M in 3-wöchigen Abständen.

Nach einem Jahr waren die Hautatrophie sowie die Haut- und Nagelmykosen weitgehend verschwunden. Stammfettsucht und Gesichtsschwellung bildeten sich zurück. Das Kopfhaar wurde dichter; Bartwuchs praktisch unverändert, tägliche Rasur erforderlich. RR 110/75 mmHg. Im Ekg kein Anhalt für Herzmuskelschädigung. Leichter Rundrücken mit Klopfschmerz über unterer LWS. Röntgenologisch jetzt mäßige Osteoporose mit Osteochondrose im Bereich der LWS.
1962 komplikationslose Schwangerschaft und Geburt.

Später wiederholt durchgeführte Testungen des verbliebenen Nebennierenrestes mit ACTH ergaben keinen nennenswerten Plasmacortisolanstieg.
Bei einer Kontrolluntersuchung im Juli 1965 Kopfschmerzen und Rückenschmerzen beim Liegen und langen Sitzen. Röntgenologisch an BWS gegenüber 1960 Randwulstbildungen im Sinne einer Spondylosis deformans, an unterer LWS Osteochondrose mit Bandscheibenverschmälerung (L3/L4) und

subchondrale Sklerosierung.
Auch im Oktober 1966 konnte keine Regeneration des verbliebenen Restes der NN festgestellt werden.
1966 Radiumeinlage wegen glandulär cystischer Hyperplasie.
In den folgenden Jahren fühlte sich die Patientin wohl, kein Leistungsknick.
Seit 1974 25 mg Cortison Ciba täglich sowie 2 mg Percorten in Abständen von 4 - 6 Wochen.

Bei der Kontrolluntersuchung im Juli 1976 standen im Vordergrund der Beschwerden eine leichte Belastungsdyspnoe, Nykturie, jedoch keine tibialen Ödeme am Abend, ziehende Schmerzen im Bereich der LWS, Ohrensausen und Drehschwindel. Weiterhin brüchige Fingernägel, leichter Haarausfall. Sehr starker Bartwuchs, so daß täglich 1 - 2 Rasuren notwendig waren.
Klinisch zeigte die 172 cm große, 91 kg schwere Patientin ausgeprägte Stammfettsucht, Vollmondgesicht mit vermehrten Teleangiektasien im Bereich der Wangen, keine Cyanose, rasierte Barba; ausgeprägte Varikosis im Bereich beider Ober- und Unterschenkel.
RR 140/90 mmHg. Im Ekg inkompletter Rechtsschenkelblock, Erregungsrückbildungsstörungen rechts- und linkspräkordial, keine Hypertrophiezeichen. Linksbetonter Herzschatten. Aortensklerose. Osteoporotische, gering skoliotische und schwer spondylotisch veränderte LWS mit zahlreichen Schmorl'schen Knötchen. Deutliche Osteochondrose der lumbosacralen Bandscheibe. Infolge Osteoporose nur schattenarm abgrenzbares Dorsum sellae, jedoch keine Deformierung oder Ausweitung des Hypophysenbettes. Bei der gynäkologischen Untersuchung wurde Deszensus genitalis mit Harninkontinenz festgestellt. Für den Drehschwindel konnte keine otogene oder vestibuläre Ursache gefunden werden. Keine diabetische Stoffwechselstörung. ACTH-Konzentration im Plasma deutlich erhöht, wobei diese Erhöhung im Zusammenhang mit dem klinischen Untersuchungsbefund jedoch nicht auf ein faßbares Hypophysenadenom deuten.
Nach den Untersuchungsergebnissen durfte angenommen werden, daß der rechte Nebennierenrest nicht ganz funktionsuntüchtig war, deshalb war eine geringere Substitution möglich mit täglich 12,5 mg Cortison Ciba und 2 x 1 Tbl. Astonin H.

Der 37-jährige Patient G.St. wurde im August 1957 von einem auswärtigen Krankenhaus, wo ein M. Cushing diagnostiziert und eine Hypophysenbestrahlung durchgeführt wurde, in die Med. Poliklinik überwiesen, da sich die Beschwerden des Patienten nicht besserten. - 1955 wurde der Patient rechtsseitig nephrektomiert wegen Ureterolithiasis bei gedoppeltem Nierenbecken rechts. Seitdem bemerkte er eine Gewichtszunahme von 15 kg, Auftreten von hellroten Streifen am dickerwerdenden Bauch, außerdem zunehmende Müdigkeit, allgemeines Schwächegefühl, Impotenz und heftige Rückenschmerzen. Vor einem Jahr nach Sturz auf der Straße Wirbelbruch. Seit einem 3/4 Jahr vom Nacken herkommende, in die linke Stirn- und Schläfenhälfte ausstrahlende Kopfschmerzen.

165 cm großer, 78 kg schwerer Patient mit leichter Stammadipositas, Büffelnacken, Vollmondgesicht mit mäßig livider Rötung der Wangen, intensiv blaue, ganz ausgedehnte, breite Striae, besonders am linken Unterbauch und Hüften, mäßiger Muskelschwund, Radiuslähmung der linken Hand nach Kriegsverletzung.
Hypertonie mit 240/150 mmHg, im Ekg ausgeprägte Linkshypertrophieschädigung. Schädel, BWS, LWS stark klopfempfindlich, bei Kopfdrehung und -bewegung Schmerzen in der HWS. Röntgenologisch ausgeprägte Osteoporose im gesamten Bereich der WS, deutliche Fischwirbelbildung mit Grund- und Deckplatteneinbrüchen, normal konfigurierte Sella. Am Augenhintergrund mäßige hypertonische Veränderungen und frische Blutungen, vergrößerter blinder Fleck. Papille nasal unscharf begrenzt. Gesichtsfeldprüfung regelrecht. Kein Anhalt für diabetische Stoffwechsellage.

Am 28.9.1957 wurde die vergrößerte linke NN bis auf 1/30, die normal große rechte NN bis auf 1/10 entfernt.
Die histologische Untersuchung ergab deutliche Schichtung, sämtliche Schichten reichlich lipoidhaltig. Z. glomerulosa ziemlich breit, mit kleinen herdförmigen Hyperplasien, vereinzelt auch kleine adenomartige Keime innerhalb der Kapsel. Etwa 1 1/2 Monate nach der NN-Resektion Addisonkrise. Es bestand mittelschwere NNR-Insuffizienz. Seither Substitution mit 2 Tbl. 0,5 mg Ultracorten.
In der Folgezeit besserte sich das Krankheitsbild. Es kam zum Verschwinden des Vollmondgesichts, der Adipositas, Adynamie, Impotenz, Kreuzschmerzen und Striae. Der Blutdruck war auf Werte um 155/100 mmHg zurückgegangen.

Im Jan. 1962 wurde der Patient wegen seit einigen Wochen bestehender Kreuzschmerzen und Schmerzen in der Magengegend stationär aufgenommen. - Seit der Operation Gewichtsabnahme von 12 kg auf 66 kg, ordentlich ausgeprägtes Muskelrelief, keine Striae. RR 130/80 mmHg, unauffälliges Ekg, die präoperativ vorhandenen Linkshypertophieschädigungen hatten sich vollkommen zurückgebildet. Druckschmerz der HWS und LWS. Röntgenologisch deutliche Rekalzifizierung der WS, Deckplatteneinbrüche nicht mehr nachweisbar, lediglich Osteochondrose der HWS und BWS, unveränderter Sellabefund, keine Augenhintergrundsveränderungen. Die Röntgenaufnahmen des Magens gaben keinen Anhalt für ein Ulcus.

Im Nov. 1963 letzte Untersuchung in der Med. Poliklinik. Der Patient fühlte sich wohl bis auf gelegentliche Schmerzen in der BWS und in der Herzgegend. Seit einem halben Jahr wieder Impotenz. - Gewicht 68 kg, diffuse Klopfempfindlichkeit im Bereich der HWS und BWS. RR 130/80 mmHg, im Ekg keine pathologischen Veränderungen.
Substitution mit 12,5 mg Cortison. Aufgrund der Funktionsteste sowohl unauffällige NNR-Funktion als auch normale Aktivität der Hypophyse.

Seit 1969 rezidivierende Magengeschwüre, deshalb wurde im März 1970 eine Magenresektion nach Billroth II in einem

auswärtigen Krankenhaus durchgeführt. In den folgenden 5 Monaten Gewichtsabnahme von 25 kg.
Im August 1970 wurde der Patient mit den Symptomen eines Frühdumpingsyndroms in das auswärtige Krankenhaus aufgenommen. - 44,6 kg schwerer Patient in kachektischem Zustand. Während des stationären Verlaufs kam es zu einer Addisonkrise (anfängliche RR-Werte von 120/90 sanken auf 80/60), die behoben werden konnte, außerdem zu einer akuten Anurie nach rezidivierenden Nierenkoliken bei Nephrolithiasis links.
Am 8.10.1970 verstarb der Patient.

Die 13-jährige Patientin G.Gr. wurde im April 1958 in die Med. Poliklinik eingewiesen. - Seit etwa 3 Jahren fielen den Eltern der früher fröhlichen Patientin ein Dickerwerden des Gesichts und Rumpfes bei Dünnerwerden der Extremitäten, eine bläulichrote Verfärbung des Gesichts, ein Zurückbleiben des Wachstums und häufige Weinanfälle auf. In letzter Zeit zunehmende Schwierigkeiten in der Schule, sie wußte manchmal nicht mehr wie Wörter geschrieben werden, zunehmende Kraftlosigkeit in Armen, besonders beim Schulsport, außerdem heftige Rückenschmerzen.
Bei der Untersuchung fand sich bei der 134 cm großen, 35 kg schweren Patientin ein typisches 'Froschgesicht', Muskelschwund der Extremitäten, aufgetriebener Leib, Verlust der Elastizität der Haut mit breiten, blauroten Striae im Oberschenkelbereich und Hüften, außerdem Neigung zu Purpura und Hämatomen, deutlich positiver Rumpel-Leede, Akrocyanose der Extremitäten, erheblich vermehrte Behaarung an Oberlippe und Wangen sowie im Bereich des Rückens.
Ferner Hochdruck von 200/160 mmHg, linksverbreitertes Herz und im Ekg linksseitige ischämische Kammerschädigung. Keine diabetische Stoffwechsellage. Röntgenologisch deutliche Osteoporose der WS und stark entkalkte Sella mit entkalktem Dorsum sellae. Am linken Auge temporal etwas blaße, leicht prominente, scharf begrenzte Papille, sonst regelrechter Befund, vor allem keine Gesichtsfeldausfälle.

Zunächst wurde am 6.6.1958 eine Hypophysenteilresektion und am 17.7.1958 eine intraselläre Radio-Gold-Implantation (10 mC) durchgeführt. Die Hypophyse war nicht vergrößert. Der histologische Befund ergab Hauptzellenadenom der Hypophyse, die eosinophilen und basophilen Zellen traten innerhalb adenomartiger Bildungen stark zurück.
Da sich das Krankheitsbild in der Folgezeit verschlechterte (Zunahme der Osteoporose), wurde am 7.8.1958 eine totale Resektion der rechten NN und eine subtotale der linken NN durchgeführt. Gewicht des Operationsmaterials 4 g beidseits. Mikroskopisch war die Rinde deutlich verbreitert, im Schichtaufbau etwas transformiert, mit adenomartigen Hyperplasien.

Die Patientin verstarb 2 Tage nach der Operation an einer massiven Lungenembolie.
Die Sektion ergab Hypertrophie des linken Herzventrikels bei einem Herzgewicht von 280 g (Normalgewicht bei 13 J. 192 g),

Dilatation des rechten Herzens. Fibrose des Pankreas. Partiell hämatopoetisches Mark der Oberschenkeldiaphyse.

Die 48-jährige Patientin M.Br. wurde im Juni 1960 in die Med. Poliklinik eingewiesen. - Sie bemerkte seit 3 Jahren eine vermehrte Behaarung in der Kinngegend, die eine zweimalige Rasur in der Woche erforderte, eine Verstärkung der schon früher roten Gesichtsfarbe, unregelmäßige Menses, seit einem halben Jahr dumpfe Kopfschmerzen, Schwarzwerden vor den Augen und Schwindel beim Aufrichten.
Klinisch fand sich bei der 152 cm großen, 65 kg schweren Patientin ein ausgeprägtes blaurotes Vollmondgesicht mit Exophthalmus, muskelschwache Extremitäten mit Minderung der groben Kraft, keine Akne, typische Striae fehlten, dagegen deutlicher Bartwuchs, spärliche Genitalbehaarung.
Hypertonie von 170/120 mmHg, linksseitige Endschwankungsveränderungen im Ekg, linksverbreitertes Herz. Diffuse Klopfempfindlichkeit der BWS und LWS, Kyphose der BWS. Osteoporose besonders im Bereich der BWS nachweisbar, außerdem im Bereich der gesamten Schädelkalotte und -basis. Sellakonturen eben noch abgrenzbar. Ein sicherer Anhalt für Erweiterung bestand nicht. Die ophthalmologische und gynäkologische Untersuchung ergaben keinen pathologischen Befund. Prädiabetische Stoffwechsellage.

Am 2.8.1960 erfolgte die linksseitige totale Adrenalektomie, rechts eine Resektion lediglich zur Hälfte. Die linke NN war auf das Doppelte vergrößert; makroskopisch fanden sich in der rechten Hälfte gelbliche Hyperplasien der Rinde, mikroskopisch eine Hyperplasie der Z. fasciculata.
5 Monate nach dem Eingriff waren die Kopfschmerzen verschwunden, die Menses wieder regelmäßig und die Rötung des Gesichts etwas zurückgegangen, außerdem Besserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Durch Gewichtszunahme von 7 kg ausgeprägte Stammadipositas. Noch eine Rasur pro Woche erforderlich. Der Blutdruck war auf 180/120 mmHg angestiegen, im Ekg noch geringe Veränderungen der Endschwankung über dem linken Ventrikel.

Im Dez. 1961 bei der letzten stationären Untersuchung in der Med. Poliklinik klagte die Patientin über Anschwellen der Beine, Müdigkeit und Schmerzen in der rechten Bauchflanke. Klinisch bestand bei der 70 kg schweren Patientin immer noch das Bild eines M. Cushing mit rotem Vollmondgesicht, Stammfettsucht mit muskelschwachen Extremitäten, starker Bartwuchs, keine Striae, erhöhter RR mit 210/130 mmHg, Osteoporose, prädiabetische Stoffwechsellage.
Die geklagten Hauptbeschwerden waren durch Narbenverhältnisse und kleine Hernien bedingt.

In der Folgezeit mehrere stationäre Aufnahmen im Heimatkrankenhaus:
1963 wegen Fistelbildung nach vorangegangener Appendektomie.
1964 wegen Cholecystektomie (großer Solitärstein). Anschließend kam es zu Nahtdehiszenz, bedingt durch die ausgeprägte

Fettleibigkeit der Patientin.
1966 wegen rechtsseitigem Narbenbruch am vorderen Pol der rechten Nierenlagernarbe.
Im April 1968 Einweisung wegen erheblicher Links-Rechtsherzinsuffizienz bei hypertoniebedingter Kardiosklerose, außerdem labiler Hypertonus bis 230/130 mmHg, leichter Diabetes und ausgeprägte Osteoporose. Im Ekg Hinweis auf Rechtsherzbelastung, linksventrikuläre Störungen der Erregungsrückbildung.
1968 Bauchdeckenabszesse und im Okt. 1972 Bauchdeckenphlegmone.
Im Aug. 1973 Exartikulation der linken Kleinzehe wegen Gangrän. Da die Wundheilung durch die ausgeprägten arteriellen Durchblutungsstörungen sehr protrahiert war, kam es zur Ausbildung kleiner Hautnekrosen.
Im April 1974 Einweisung wegen fortschreitendem allgemeinem Verfall und einem großen Ulcus cruris in stationäre Behandlung. Am 10.4.1974 verstarb die Patientin im Herz-Kreislaufversagen.
Bei der Obduktion stand im Vordergrund die allgemeine Gefäßsklerose mit ausgeprägter Koronar- und Cerebralsklerose. Linksherzhypertrophie sowie Rechtsdilatation. Der belassene Teil der rechten NN zeigte keine Hyperplasie. Die Hypophyse war nicht vergrößert.

10.1.3. Zweizeitige subtotale Adrenalektomie

Die 52-jährige Patientin F.Wo. wurde im Oktober 1965 von der Augenklinik, wo sie wegen einer vor 3 Wochen aufgetretenen, linksseitigen Okulomotoriusparese in Behandlung stand, unter dem Verdacht eines M. Cushing in die Med. Poliklinik überwiesen. - Seit 16 Jahren war ein Hochdruck und eine Proteinurie bekannt. Seit 4 Jahren bemerkte die Patientin eine Zunahme des schon seit der Jugend vorhandenen Bartwuchses, der jetzt eine drei- bis viermalige Rasur pro Woche erforderte. In der Folgezeit Abnahme der Muskulatur, verbunden mit Schwäche in den Extremitäten, Schlappheit und Anschwellen der Beine. Seit einem halben Jahr vermehrtes Durstgefühl und Diabetes. In den letzten Wochen zunehmende Sehverschlechterung, verschwommenes Sehen, Doppeltsehen sowie Nacken- und Hinterkopfschmerzen und Druckgefühl an der Stirn.
Klinisch bestand bei der 155 cm großen, 69 kg schweren Patientin das vollausgeprägte Bild eines M. Cushing mit stark gerötetem, aufgedunsenem Vollmondgesicht, Büffelnacken, Stammadipositas mit großer Rectusdiastase, keine Striae, schlanke, muskelschwache Extremitäten mit einzelnen Hämatomen, positiver Rumpel-Leede, ausgeprägter Hirsutismus, besonders am Bauch und an den Extremitäten, rasierte Barba sowie Onychomykose.
Hypertonie von 200/105 mmHg, linksverbreitertes Herz und Linkshypertrophieschädigung im Ekg. Im Bereich der BWS vermehrte Kyphosierung und diffuse Klopfschmerzhaftigkeit. Im Röntgenbild Osteoporose der gesamten WS. Normal große Sella und unauffällige Gesichtsfelduntersuchung. Linksseitige Okulomotoriusparese, Parese des 6. und beginnende auch des

4. Hirnnerven. Schwer einstellbarer, insulinbedürftiger Steroiddiabetes, Blutzuckerwerte um 150 mg% unter Diät von 150 g KH und 56 E Depot-Insulin. Glukosurie bis 8 g/d. Harnwegsinfekt.
Neben dem Ergebnis der Hormonuntersuchungen und dem Ausfall der NNR-Funktionsteste sprach auch der röntgenologische Befund beim Retropneumoperitoneum und der Tomographie für das Vorliegen eines NNR-Adenoms.

Am 13.1.1966 wurde die linksseitige Adrenalektomie durchgeführt. Die histologische Untersuchung der 7g schweren NN ergab eine stärkere Hyperplasie der NNR (fast ausschließliche Verbreiterung der Z. fasciculata) mit weitgehender Entspeicherung der Lipide und fast vollständigem Fehlen der doppelt brechenden Lipoide. Das gleichzeitig entnommene Nierengewebe wies eine Arterio- und Arteriolosklerose mit interstitiellen Rindennarben auf.
Anschließend wurde eine Betatronbestrahlung der Hypophyse mit einer Herddosis von 2000 R vorgenommen.

Bei Sellakontrollaufnahmen fiel jetzt mäßige Exkavation der linken Sellahälfte auf. Wegen Progredienz des Krankheitsbildes - erheblich zunehmende Osteoporose mit Flach- und Keilwirbelbildung im Bereich der BWS und LWS, Deckplatteneinbrüche des 8. und 11. BWK und Gesichtsfeldeinschränkung - erfolgte am 17.5.1966 die Teilresektion der auf das Vierfache vergrößerten rechten NN. Histologisch ließ sich eine teils diffuse, teils knotige Hyperplasie, vor allem der Z. fasciculata mit Blutbildungszonen erkennen.
Komplikationsloser postoperativer Verlauf.

Bei mehreren ambulanten Kontrolluntersuchungen bis Ende 1966 war es der Patientin gut gegangen. Die Gesichtsröte ging etwas zurück, sie fühlte sich kräftiger. Die Hypertonie von 180/100 mmHg war ausreichend behandelt (im Ekg Hinweis auf Koronarsklerose) und der Diabetes befriedigend eingestellt. Die Patientin erschien 1967 zu den vorgesehenen Untersuchungen nicht, da sie sich wohl fühlte und den Haushalt leidlich versorgen konnte.

Nach 1 1/4 Jahren, im März 1968, kam die Patientin bereits in desolatem Zustand zur Aufnahme. - Seit einem halben Jahr bestanden Drehschwindel bei Kopfbewegungen und beim Aufrichten des Oberkörpers, starke Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit und Schläfrigkeit, in den letzten 3 Wochen dazu noch Übelkeit und Erbrechen, außerdem seit 3 Monaten fast vollständiger Verlust der noch bestehenden Sehleistung des rechten Auges.
Klinisch unveränderter Befund, typische Cushing-Symptome mit Hypertonie von 230/110 mmHg. Fast vollständige Ophthalmoplegie links, linkes Auge amaurotisch, auf dem rechten Auge stark eingeschränkte Sehleistung.
Während des stationären Aufenthaltes kam es zur beidseitigen Amaurose. Am Fundus rechtsseitige Stauungspapille (2 Dptr.) und linksseitige Optikusatrophie, Mikroaneurysmen im Sinne einer kombinierten hypertonischen und diabetischen Retino-

pathie, Kreuzungsphänomene. Sellakontrollaufnahmen zeigten gegenüber Voraufnahmen eine deutlich fortgeschrittene Destruktion des Sellabodens und der vorderen Sellaberandung. Wiederholt traten präkomatöse Zustände auf, deren Ursache auf Hirndrucksteigerungen wechselnder Intensität zurückgeführt wurden, die möglicherweise in Zusammenhang mit Einschmelzungen und Blutungen im Bereich des Hypophysentumors standen. Unter intensiver blutdrucksenkender und hirnentquellender Behandlung besserte sich das Befinden nur vorübergehend. Angiographische und schichtencephalographische Untersuchungen zeigten, daß sich der Tumor vorwiegend nach links ausgedehnt hatte.

Da eine Cyste nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde die einzige therapeutische Möglichkeit in einer transfrontalen Punktion gesehen. Diese wurde in Freiburg durchgeführt, ergab jedoch keinen Anhalt für eine Cyste. Im histologischen Schnellpräparat fanden sich Gruppen von Tumorzellen, die einem Adenom entsprachen. Bei der großen supraselläre Ausdehnung des Tumors wurde von einem intraselläre Eingriff abgesehen.

Da nur noch eine symptomatische Therapie möglich war, wurde die Patientin im Mai 1968 in das Heimatkrankenhaus verlegt. Die unerträglichen Kopfschmerzen wurden mit stärksten Analgetika und Opiaten behandelt. Im Laufe von Wochen kam es zu einer raschen Verschlechterung des Allgemeinzustandes und fortschreitenden Hirnabbausymptomen.
Am 27.8.1968 verstarb die Patientin.

Die 37-jährige Patientin A.Sch. wurde im Juni 1966 wegen eines progredienten M. Cushing nach Hypophysenbestrahlung mit 3100 R (Febr. 1966) von einem auswärtigen Krankenhaus überwiesen. - Bei der Patientin trat nach der 3. Schwangerschaft im Okt. 1965 keine Periodenblutung auf, das Gesicht, der Stamm, Oberarme und Gesäß wurden dicker, außerdem zunehmende Kraftlosigkeit, Kopfschmerzen und Nachlassen des Gedächtnisses. Im Anschluß an die Hypophysenbestrahlung paranoide Zustände.
156 cm große, 65 kg schwere Pyknika mit Stammfettsucht, die etwas auf die proximalen Extremitäten übergriff bei zierlichen, muskelschwachen distalen Extremitäten, Stiernacken, Lippencyanose bei hochrotem Vollmondgesicht sowie leichte Belastungsdyspnoe, grobe Kraft war erheblich eingeschränkt. Violette Striae distensae im Bereich des Kugelbauches, an Mammae, in der Hüftregion und an den Schultern. Petechien im Bereich beider Unterschenkel. Steroidakne im Bereich des Schultergürtels, weiter ein deutlicher Bartwuchs.
Hypertonie von 180/120 mmHg und linksverbreitertes Herz. Erhebliche Osteoporose der WS mit vermehrter Kyphosierung der BWS. Bei Schädelaufnahme hochgradige Knochenatrophie mit zahlreichen, kleinen, rundlichen Knochendefekten. Osteoporose des Dorsum sellae, unauffällige Sella. Gesichtsfeld nicht eingeschränkt. Insulinbedürftiger Diabetes. Harnwegsinfekt.

Am 23.6.1966 Exstirpation der linken NN. Von Teilresektion der rechten NN wurde im Hinblick auf die vorausgegangene Hypophysenbestrahlung abgesehen. Anfänglich besserte sich der Zustand der Patientin etwas, doch dann blieb das Bild stationär. Mäßiges Vollmondgesicht, Hypertonie mit Blutdruckwerten bis 205/120 mmHg und geringe körperliche Belastbarkeit, außerdem nahmen die osteoporotischen Veränderungen zu.
Deshalb wurde am 16.2.1967 eine Zweidrittel-Resektion der rechten NN durchgeführt. Histologisch diffuse, teils auch kleinknotige Hyperplasie der NNR durch progressive Transformation der Z. fasciculata. Umschriebene Rundzelleninfiltrate vom Typ der Blutbildungsherde in den inneren Schichten der NNR.
Der postoperative Verlauf wurde durch einen paranephritischen Abszeß kompliziert. Die diabetische Stoffwechsellage war verschwunden. Der Blutdruck bewegte sich zwischen 140/100 und 175/110 mmHg. Bei einer entsprechenden hormonellen Substitution (25 mg Cortison) unter regelmäßiger ambulanter Kontrolle bildeten sich die Cushing-Symptome in der Folgezeit weitgehend zurück.

Im Okt. 1971 wurde die Patientin wegen Müdigkeit, Abgeschlagenheit und häufigen, vom Nacken und Hinterkopf bis zur Stirnregion ziehenden Kopfschmerzen aufgenommen.
Seit 3 Monaten wieder Sistieren der Menses und vermehrter Haarausfall. - Gerötetes Gesicht, schüttere Kopfbehaarung. RR 170/110 mmHg. Gynäkologische Untersuchung unauffällig. Röntgenologisch normal große Sella sowie normale Struktur. Die Cortison-Substitution wurde abgesetzt.

Im Mai 1972 klagte die Patientin über ein Dickerwerden des Halses, verstärkte Behaarung im Gesicht und an Beinen, Ödeme an Beinen und Depressionen.
Die 52 kg schwere Patientin befand sich in einem gefährlichen Depressionszustand. Vollmondgesicht mit stark geröteten Wangen, mäßige Ödeme, starke Fettansammlung am Hals und Nacken, atrophische Extremitätenmuskulatur, multiple, alte Striae, Klopfschmerz im Bereich der HWS.
RR 150/90 mmHg, Ekg unauffällig. Röntgenologisch hatte die strähnige Osteoporose mit fischwirbelartigen Deformierungen zugenommen im Vergleich zu früheren Aufnahmen. Prädiabetische Stoffwechsellage.

Am 18.5.1972 wurde der verbliebene Rest der rechten NN entfernt. Histologisch handelte es sich um eine Hyperplasie der NN. Nach der Operation schlagartige Besserung der Beschwerden, die Depressionen waren verschwunden. Der Blutdruck von 120/80 mmHg war unter der Substitution mit 37,5 mg Cortison und 1/2 Tbl. Astonin H stabil.

Die 23-jährige Patientin V.Pr. wurde im Mai 1971 in die Med. Poliklinik aufgenommen. - 2 Jahre vor Aufnahme kam es zu sekundärer Amenorrhoe bei vorher regelmäßiger Periode.
Im Januar 1970 Entfernung einer Ovarialcyste; seither

Gewichtszunahme von 16 kg, Auftreten von Striae, Gesichtsrötung und -schwellung, Bartwuchs und Haarausfall im Schläfenbereich, ferner eine erhebliche Leistungsminderung, Kraftlosigkeit und Augenflimmern bei starken Schläfenkopfschmerzen. Seit einem Monat Anschwellen der Beine.
Klinisch zeigte die 161 cm große, 64 kg schwere Patientin ein Vollmondgesicht mit starker Gesichtsrötung, erhebliche Stammfettsucht, schlaffe, fettreiche Bauchdecken, ausgeprägte blaurote Striae im Bereich der Brüste, Axillen, Hüften und Oberschenkel, Hirsutismus, Akne, Muskelatrophie und cutis marmorata im Bereich der Beine sowie leichte Ödeme im Bereich beider Fußrücken.
RR 140/90 mmHg. Im Ekg geringgradige T-Abflachung V5, V6, ascendierende ST-Strecke und betonte U-Welle im Sinne einer T-Verschmelzungswelle. Röntgenologisch strähnige Osteoporose der BWS, unauffälliges und glattrandiges Sellabett. Bei der statischen Perimetrie keine Gesichtsfeldausfälle. Latente diabetische Stoffwechsellage.

Am 14.6.1971 wurde die linke NN total und am 27.7.1971 die rechte zu 2/3 entfernt. Histologisch fand sich eine diffuse Hyperplasie.
Da sich die Cushing-Symptome nicht zurückbildeten, wurde ein Monat später eine seitliche Gegenfeldbestrahlung der Hypophyse mit ultraharten Röntgenstrahlen des 17 MV Betatrons bis 3300 RHD durchgeführt.
Die Patientin wurde mit 37,5 mg Cortison und 1 Tbl. (0,1 mg) Astonin H substituiert.
Seit Herbst 1971 wieder regelmäßige Periode. In der Folgezeit vollständige Rückbildung der Krankheitserscheinungen.

Bei der letzten Kontrolluntersuchung im Juni 1972 vor der Abreise in ihre Heimat Ungarn fühlte sich die Patientin wohl. - Gewicht 59 kg. RR 110/70 mmHg. Röntgenologisch war allerdings noch immer eine strähnige Osteoporose, die keine Befundsänderung gegenüber den präoperativen Aufnahmen erkennen ließ, nachweisbar.

In einem Brief vom Herbst 1973 schrieb die Patientin, daß sie seit Herbst 1972 als Dolmetscherin arbeite. Sie habe die Hormondosis allmählich reduziert und fühle sich ohne Substitution wohl. Der Blutdruck lag bei 125/85 mmHg, Gewicht 52 kg.

Die 40-jährige Patientin B.He. wurde im März 1960 mit dem Vollbild eines M. Cushing in die Med. Poliklinik aufgenommen. - Bei der Patientin bestand seit der Jugend ein volles, gerötetes Gesicht, seit etwa 5 Jahren eine Neigung zu blauroten Flecken an Beinen, Händen und Armen, seit 2 Jahren ein leichter Bartwuchs, vermehrtes Durstgefühl und zunehmende körperliche Leistungsschwäche.
Bei der 154 cm großen, 60 kg schweren Patientin fanden sich Reduktion und Hypotonie der Extremitätenmuskulatur, meteoristisch vorgetriebenes Abdomen mit blauroten, etwa 1 cm breiten Striae an beiden Seiten, gedunsenes Gesicht mit

blauroter Verfärbung der Stirn und Wangen sowie Lippencyanose, schwacher Bartwuchs an Wangen, Kinn und Oberlippe. Ausgeprägte Akne follicularis am Rücken, positiver Rumpel-Leede.
RR 170/110 mmHg, im Ekg Linkshypertrophieschädigung sowie geringe linksventrikuläre Veränderungen der Endschwankung. Deutliche Osteoporose der WS. Keine Sellavergrößerung. Ophthalmologische und gynäkologische Untersuchung unauffällig, regelmäßige Menses alle 3 Wochen 2 - 3 Tage. Hyperglykämie mit Nüchternblutzucker 173 mg%, Glukosurie bis zu 40 g/d unter Diabeteskost von 130 KH.
Im Retropneumoperitoneum vergrößerte linke NN.

Am 17.5.1960 Entfernung der linken NN, die auf das Doppelte vergrößert war. Postoperativ kein erhöhter Nüchternblutzucker und keine Glukosurie.
Da insgesamt keine Besserung des Allgemeinzustandes eintrat, wurde am 23.11.1960 Teilresektion der rechten NN vorgenommen. Histologische Diagnose: NNR-Hyperplasie.
Postoperativ komatöser Zustand während einiger Tage mit Krämpfen, im Anschluß daran vorwiegend sensorische Aphasie und Facialisparese rechts. Das Krankheitsbild wurde als Thrombose der Pia-Venen im Bereich des linken Temporallappens aufgefaßt. Im Pneumencephalogramm mäßiger Hydrocephalus internus. Nach langdauernder Antikoagulantientherapie und laufender Substitution mit NNR-Präparaten Besserung der sensorischen Aphasie. Auffallend war eine deutlich erhöhte Blutsenkung, bei Entlassung noch 50/80 mm.

Auftreten von epileptiformen Anfällen im März 1961; das daraufhin angefertigte EEG ergab Krampfpotentiale rechts parietotemporal. Auf Comital keine Anfälle mehr.
In der Folgezeit unter regelmäßiger ambulanter Kontrolle deutliche Rückbildung der Cushing-Symptome.

Im Februar 1962 bei stationärer Durchuntersuchung klagte die Patientin über Kopfschmerzen, Nachlassen des Gedächtnisses und gelegentliche Krampfanfälle.
50 kg schwere, allgemein verlangsamte Patientin mit blaurötlicher Verfärbung des jetzt schlanken Gesichts, abgeblaßte Striae, kein Hirsutismus und keine Akne, noch nicht sehr ausgeprägte Muskulatur an Extremitäten, latente Hemiparese rechts. RR 120/80 mmHg, im Ekg keine Veränderungen. Leichte Spondylosis deformans der mittleren und unteren BWS. Regelmäßige Menses 3 Tage/28, schlechtes Erinnerungsvermögen, noch geringe Wortfindungsstörungen.

Am 22.10.1966 wurde die Patientin unter Verdacht auf Adnexitis mit hoher Temperatur von 40° C ins Heimatkrankenhaus eingeliefert.
In der Mitte des Unterbauches konnte ein über kindskopfgroßer, teigiger, nicht verschieblicher Tumor getastet werden. Bei der noch am gleichen Tag durchgeführten Operation fand sich blutig getöntes seröses Exsudat in der freien Bauchhöhle, ein vom linken Ovar ausgehender, mit dem Sigma verbackener, den ganzen Douglas'schen Raum aus-

füllender Tumor, ein hypoplastischer, kastaniengroßer, nach links verschobener Uterus, stecknadelkopf- bis erbsgroße Metastasenaussaat im Bereich des Peritoneums. Die schon bei der Operation bestehende Peritonitis konnte nicht beherrscht werden.
Am 25.10.1966 kam es unter weiterem Anstieg der Temperatur auf 40,8° C zum Herz-Kreislaufversagen. Die histologische Untersuchung des Operationspräparates ergab ein weitgehend nekrotisches, multilokuläres, cystisches Adenocarcinom des Ovars.

Die 36-jährige Patientin I.Bi. wurde im Juli 1965 in die Med. Poliklinik zur Weiterbehandlung eines Cushing-Rezidivs überwiesen. - Seit 1957 allmähliche Entwicklung eines Hirsutismus, Vollmondgesichts, Zunahme des Leibesumfanges mit Striaebildung bei Dünnerwerden der Beine. 1959 Fehlgeburt; seither ausgeprägte Bartbehaarung, die tägliche Rasur erforderte, gleichzeitig Ausfallen der Kopfhaare. 1961 bestand das Vollbild eines M. Cushing, deshalb wurde eine beidseitige, subtotale Adrenalektomie in Karlsruhe durchgeführt. Der vorher schon vorhandene Hypertonus und Steroiddiabetes sowie die erhöhte Ausscheidung von DHA und 17-Keto persistierten. Postoperativ kurzfristige Besserung. Seit 1963 bemerkte die Patientin wieder Rötung des Gesichts, Anschwellen der Beine, erneute Striaebildung, zunehmende Glatzenbildung, sekundäre Amenorrhoe, Thrombose am rechten Bein, seit 1964 beidseitige Nierenbeckenausgußsteine, zunehmende Müdigkeit und Schwäche.
Klinisch zeigte die bei einer Körpergröße von 168 cm 74 kg schwere Patientin ein ausgeprägtes, blaurotes Vollmondgesicht, Stammfettsucht mit Hängeleib sowie frische und alte Striae, starke Unterschenkelödeme, partielle Alopezie, rasierte Barba, Behaarung in der Rückengegend, starke Sekundärbehaarung der muskelschwachen Extremitäten und positiver Rumpel-Leede. RR 170/110 mmHg, unauffälliges Ekg. Röntgenologisch Osteoporose der WS. Normal große, glatt konfigurierte Sella. Steroiddiabetes mit Blutzuckerwerten zwischen 150 und 200 mg%.

Da das einzeitige Vorgehen ein zu großer Eingriff zu sein schien, wurde zunächst am 15.8.1965 die rechte NN und durch vordere Pyelotomie ein Harnsäurestein entfernt.
Postoperativ Verschlechterung des Diabetes und persistierende, erhöhte Ausscheidung der 17-Keto, deshalb entschloß man sich zur linksseitigen subtotalen Adrenalektomie und Pyelotomie. Bei der am 29.9.1965 durchgeführten Operation wurden 2/3 der makroskopisch vergrößerten NN und ein solitärer Oxalatstein exstirpiert. Histologisch fand sich eine knotige NNR-Hyperplasie und im Biopsiematerial der Niere eine chronische intra- und interkapilläre Glomerulonephritis.
Der postoperative Verlauf war komplikationslos.
Der Blutdruck fiel auf Werte um 130/90 mmHg. Gewichtsabnahme, Abblassen der Striae, langsames Nachwachsen der Kopfhaare, schwächerer Bartwuchs. Der vor der Operation

insulinbedürftige Diabetes ließ sich mit Redul und Diät einstellen. Wiedereinsetzen der Periode.

Während der Schwangerschaft 1966 unter Substitution mit 12,5 mg Cortison Beschwerdefreiheit und völliges Wohlbefinden. Die Patientin konnte ihren Haushalt gut versorgen. Am 26.10.1966 Spontangeburt. Am 2. Tag post partum Kreislaufkollaps.
Nach der Geburt war kein Diabetes mehr festzustellen.

Bei den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen während der folgenden Jahre war die starke Behaarung zurückgegangen bis auf eine mäßige Behaarung der Oberlippe sowie des Kinns und der oberen Halsregion, die eine zweimalige Rasur pro Woche erforderte. Kräftigerwerden der Muskulatur. Allerdings unveränderte Osteoporose und Rundrücken. Öfters Harnwegsinfekte. 1974 Venenentzündung am rechten Unterschenkel. Seit 1974 Nierensteinrezidiv rechts bekannt.

Bei der Kontrolluntersuchung im November 1975 Wohlbefinden. Nykturie und Pollakurie. Seit Jahren unverändert zweimalige Rasur wöchentlich.
Klinisch fand sich bei der adipösen Patientin (162 cm, 74 kg) eine universelle Fettverteilung, rasierte Barba, schütteres Kopfhaar, spärliche Axillarbehaarung und nicht klopfempfindliche Nierenlager. RR 120/90 mmHg, im Ekg Grenzbefund zur peripheren Niedervoltage, unauffällige Endschwankung. Röntgenologisch mäßiggradige degenerative Veränderungen der LWS (Spondylosis deformans), allgemeine mäßiggradige Osteoporose. Schwere entzündliche Destruktion, Deformierung und Verlagerung beider Nieren; Nierenbeckenausgußstein-Rezidiv rechts bei schweren pyelonephritischen Veränderungen. Schädel- und Sellazielaufnahme ergaben gegenüber früheren Untersuchungen keine Befundänderung; unverändert normal große Sella, die am Boden nach ventral eine leichte Doppelkontur zeigte. Gynäkologische und ophthalmologische Untersuchung unauffällig. Diabetische Stoffwechsellage. Proteus-Harnwegsinfekt.
Eine Nierenbeckenausgußstein-Rezidivoperation war vorgesehen.

Die 52-jährige Patientin E.We. wurde im Mai 1971 unter dem Verdacht eines linksseitigen NNR-Tumors überwiesen. Menopause 1966. Seither bemerkte die Patientin Gewichtszunahme von 13 kg, zunehmende Gesichtsrötung, vermehrte Neigung zu Hautunterblutungen, schlechte Wundheilung, Haarausfall, andererseits zunehmende Behaarung im Gesicht, außerdem klagte sie über Kopfschmerzen im Bereich der linken Schläfe und des linken Auges, muskuläre Schwäche nach körperlicher Anstrengung und Belastungsdyspnoe.
Bei der 160 cm großen, 69 kg schweren Patientin bestand neben Stammfettsucht, schlaffen Bauchdecken mit lividverfärbten Striae, muskelschwachen, dünnen Extremitäten mit verminderter grober Kraft, ein typisches Vollmondgesicht mit morgendlichen, orbitalen Ödemen und stark ausgeprägter

Gesichtsrötung, mit Fettansammlungen ausgefüllter Supraklavikularbereich, deutliche Bartbehaarung an Oberlippen, Kinn und Wangen, weiblicher Behaarungstyp, positiver Rumpel-Leede, Cutis marmorata der Beine, malleoläre Ödeme, Klopfempfindlichkeit des linken Nierenlagers und ausgeprägte Affektlabilität. Leichte Herzinsuffizienz.
RR 180/100 mmHg, im Ekg diskrete muldenförmige Senkung in Ableitung II, keine Hypertrophiezeichen. Röntgenologisch linksverbreitertes, vergrößertes Herz mit verstrichener Herztaille. Rechtskonvexe Skoliose und ausgeprägte Kyphose der BWS sowie mäßiggradige Osteoporose des gesamten Skeletts. Starke Entkalkung des Dorsum sellae, nicht vergrößerte, normal konfigurierte Sella. Angeborener Strabismus divergens rechts. Keine Gesichtsfeldausfälle. Steroiddiabetes (Silubin ret. 2 x 1, Euglucon 1 x 1 Tbl.).

Nach zweimonatiger Verabreichung von Elipten, Serpasil und Zentropil fühlte sich die Patientin zwar leistungsfähiger, der klinische Befund war jedoch unverändert. Im Ekg Zunahme der vorwiegend linkspräkordialen Endschwankungsveränderungen, isoelektrisches T in sämtlichen Extremitätenableitungen sowie linkspräkordial. In Sellaschichtaufnahmen Dorsum sellae nur schemenhaft zu erkennen. Zunahme der Entkalkung des Sellabettes, vermehrte Reklination des Dorsum sellae. Sella jedoch nicht ausgeweitet.
Aufgrund der Hormonuntersuchungen, des Röntgenbefundes und des unauffälligen Retropneumoperitoneums Verdacht einer NNR-Hyperplasie mit sekundär entstandener Adenomatose.

Am 24.2.1972 linksseitige Adrenalektomie. Histologisch mäßig starke Hyperplasie der Z. fasciculata infolge progressiver Transformation, reichlicher Gehalt an Neutralfetten im Bereich der Z. fasciculata sowie einzelne lipoid- und neutralfettreiche Mikroadenome innerhalb der Z. fasciculata. Bei dem gleichzeitig entnommenen Nierengewebe handelte es sich um geringe herdförmige Arteriosklerose im Sinne einer benignen Nephrosklerose.
Da keine Rückbildung der Cushing-Symptome eintrat - unveränderte Hypertonie, Diabetes, zunehmende Osteoporose, Hämatomneigung - , wurde 3 Monate später, am 30.5.1972, die rechte NN zu 4/5 reseziert. Histologisch NNR-Hyperplasie mit progressiver Transformation der Z. fasciculata.
Der postoperative Verlauf wurde durch Entgleisung des Diabetes mit Blutzuckerschwankungen bis zu 540 mg% und einen rechtsseitigen Pleuraerguß kompliziert.

Im August 1972 wurde die Patientin mit schwerer lebensbedrohlicher NNR-Insuffizienzkrise, die sich als Folge einer Überdigitalisierung entwickelte, aufgenommen.
Es bestanden Blässe, Somnolenz, Exsikkose, Tachykardie, RR 80/60 mmHg, im Ekg deutliche, digitalisbedingte Erregungsrückbildungsstörungen mit muldenförmigen, gesenkten ST-Strekken und präterminalem T, die sich 3 Wochen später nach Absetzen des Digitalis zurückgebildet hatten.
Im November 1972 hatten sich unter Substitutionsbehandlung mit 37,5 mg Cortison und Percorten sämtliche präoperativ

vorhandenen Cushing-Symptome mit Ausnahme der Wirbelsäulenveränderungen zurückgebildet.

Im November 1973 klagte die Patientin über Rückenschmerzen, rasche Ermüdbarkeit beim Arbeiten und gelegentliche Kopfschmerzen.
Seit der Operation 4 kg Gewichtsabnahme, leicht gebeugte Haltung, leicht gerötetes Gesicht, universelle Fettverteilung, dünne, jedoch nicht muskelschwache Extremitäten, grobe Kraft leicht vermindert, abgeblaßte Striae am Unterbauch. RR 160/90 mmHg. Im Ekg leicht gesenkter ST-Abgang mit Übergang in präterminal negatives T in I, II1, V4 - V6. Schwere Osteoporose, die sich in Knochen- und Gelenkbeschwerden sowie in schmerzhafter Bewegungseinschränkung äußerte. Daneben geringe degenerativ-reaktive Veränderungen (Spondylose). Röntgenologisch erhebliche strähnige Osteoporose der BWS und LWS. Schädel- und Sellabefund unverändert.

2 1/2 Jahre später, im Juni 1976, stationäre Kontrolluntersuchung. Patientin seit 2 Jahren 100% erwerbsunfähig. Im letzten Jahr Besserung der Leistungsfähigkeit. Deutlicher Rückgang der durch die Osteoporose bedingten Schmerzen. Sie konnte wieder Radfahrten unternehmen und leichte Hausarbeiten verrichten.
160 cm große, 72 kg schwere Patientin mit stammbetonter Fettverteilung, sehr adipösen Bauchdecken mit blassen Striae. Kleine Struma diffusa. Operationsnarben nicht pigmentiert. Klopfschmerzhaftigkeit des linken Nierenlagers. RR 180/110 mmHg, im Ekg Zeichen der Rechtsherzbelastung. Röntgenaufnahmen der WS unverändert bis auf Zunahme der degenerativen Veränderungen im BWS-Bereich.
In Sellaschichtaufnahmen eindeutige Sellavergrößerung (um ein Drittel) im Beobachtungszeitraum seit 1971 mit Aufrichtung des Dorsum sellae. Somit sicher raumfordernder Prozeß im dorsalen Hypophysenanteil, rostrale Hypophysenanteile regelrecht mit unauffälligem Processus clin. ant.. Gesichtsfeldprüfung ergab keinen Anhalt für temporale Gesichtsfeldausfälle. Augenhintergrund unauffällig.

Die 48-jährige Patientin H.We. wurde im Februar 1972 von einem auswärtigen Krankenhaus überwiesen, wo sie wegen starker Rückenschmerzen in stationärer Behandlung war. Seit 1964 bestehende Neigung zu paroxysmalen Tachykardien, rezidivierende Thrombophlebitiden im linken Bein. 1966 letztmals aufgetretene Periodenblutung; mit Nachlassen der Periodenblutung verstärkte Hypertrichose mit zuletzt täglicher Rasur. Seit 1967 schwer einstellbarer Diabetes mellitus, seit 1969 Gewichtsabnahme von über 100 kg auf 68,5 kg. Sie bemerkte allmähliche Schwäche in den Oberschenkeln, zunehmende Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Druckgefühl im Kopf sowie Interesselosigkeit, Angst, Schwindelgefühl und Verwirrtheit; im letzten Jahr Ischiasbeschwerden, Schmerzen entlang der gesamten WS, im Bereich des Beckens besonders bei Belastung, außerdem Nackenschmerzen.

Klinisch fand sich bei der 160 cm großen Patientin eine Stammfettsucht mit auffallend rotem Vollmondgesicht und Stiernacken, atrophische Muskultur, besonders ausgeprägt an Extremitäten mit verminderter grober Kraft, Unterschenkelödeme, Lividität der Unterschenkel, herabgesetztes Berührungsempfinden am linken Bein. Rasierte Barba, verstärkte Behaarung an Brust und Rücken. Gehen und Stehen wegen Schmerzen kaum möglich, gesamte WS erheblich druck- und klopfschmerzhaft. Konzentrationsschwäche, herabgesetztes Denkvermögen und gedämpfte Stimmungslage.
RR 150/100 - 190/130 mmHg im Tagesprofil. Röntgenologisch linkskonfiguriertes Herz. Im Ekg Zeichen intraventrikulärer Erregungsausbreitungsstörungen sowie diffuse, vorwiegend linkspräkordiale Erregungsrückbildungsstörungen. Verstärkte Kyphose der BWS sowie verstärkte Lordose der LWS. Der 11. BWK sowie 1. LWK aufgrund osteoporotischer Deckplatteneinbrüche keilförmig deformiert unter ventraler Abflachung. Alle WK im thorakolumbalen Übergang und im Bereich der LWS zeigten bogige Impressionen von Deck- und Grundplatten im Sinne sogenannter Fischwirbel. Osteochondrosis L5/S1. Schichtaufnahmen der Sella ließen eine nicht ausgeweitete Sella erkennen, erhebliche osteoporotische Veränderungen. Aufgrund des Retropneumoperitoneums und IVP Verdacht auf linksseitigen NNR-Tumor.

Am 9.3.1972 wurde die linke NN und am 18.4.1972 die rechte NN zu 9/10 reseziert. Die Untersuchung ergab hochgradige diffuse, herdförmige, stellenweise auch knotige Hyperplasie der NNR mit fast vollständiger Lipidentspeicherung.
Der postoperative Verlauf wurde durch Blutdruckabfall, Pulsfrequenzanstieg und Blutzuckerschwankungen kompliziert. Diabeteseinstellung zunächst mit 32 E Insulin, schließlich mit Euglucon 5, Silubin retard und Zuckerdiät (120 KH). Zum Aufbau der Knochen Anabolika, Anpassung eines Stützkorsetts.

Ein 3/4 Jahr nach der Operation unter Substitution mit 25 - 37,5 mg Cortison Nachlassen der Neigung zu Tachykardien. Der Diabetes war mit Zuckerdiät allein einstellbar, Schmerzen von Seiten der WS waren geringer, Kräftigerwerden der Extremitätenmuskulatur. Im Ekg keine sicheren Repolarisationsstörungen mehr. Keine Zunahme der durch Osteoporose bedingten Wirbelkörperdestruktionen.

Bei der Kontrolluntersuchung im August 1976 deutliche Besserung der Rückenschmerzen und Müdigkeit. Rasur jeden 10. Tag. Unter 6,25 - 12,5 mg Cortison und 1/2 Tbl. Astonin H Wohlbefinden.
Adipöse Patientin mit 87 kg bei einer Körpergröße von 160 cm, universelle Fettverteilung, kräftige Muskulatur, periorale Behaarung. RR 130/90 mmHg. Röntgenologisch gegenüber 1972 keine Befundänderung, unauffälliges Schädelskelett. Demineralisierte, nicht vergrößerte Sella. Ausgeprägte Osteoporose mit Fischwirbelbildung, hauptsächlich im Bereich des dorsolumbalen Übergangs infolge eingesunkener Deckplatten. Im Vergleich zu den Voraufnahmen von 1973 war weder im Hinblick auf die Osteoporose noch auf die spondylotische

Abstützungsreaktion eine Progredienz nachweisbar.

10.1.4. Patienten mit NNR-Hyperplasie, bei denen eine einseitige Adrenalektomie und Hypophysenbestrahlung durchgeführt wurde

Die 29-jährige Patientin M.Fe. wurde im Oktober 1959 in die Med. Poliklinik aufgenommen. - Nach der Geburt des dritten Kindes 1956 bemerkte sie eine Gewichtszunahme von 25 kg, Akne im Gesicht, außerdem Oligomenorrhoe. 1958 Nierenkoliken mit Steinabgang. Seit 2 Jahren verstärkter Bartwuchs, der tägliches Rasieren erforderte. Seit einem halben Jahr verschwommenes Sehen auf dem linken Auge und vermehrtes Durstgefühl.
Adipöse, 71 kg schwere, 156 cm große Patientin mit Fettansatz am Stamm, schlaffe Bauchdecken, stark gerötetes Vollmondgesicht. Deutliche Barba an Wangen und Oberlippe, viriler Behaarungstyp von Pubesgegend bis hinauf zum Nabel. Verstärkte Behaarung an Schultern, Ober- und Unterschenkel, die kontrastierend zum fettreichen Abdomen etwas mager erschienen, aber noch ausreichendes Muskelrelief und ausreichenden Tonus der Muskulatur aufwiesen. Grobe Kraft nicht vermindert. Akrocyanose und Hämatome. Alte und frischere Striae an Gesäß, Hüften, über der Trochantergegend beidseits, frische Striae an Innenseite der Oberschenkel. Akne am Kinn und ausgedehnt am Rücken. Diffuse Struma.
RR 165/110 mmHg, Ekg unauffällig. Röntgenologisch mäßige Osteoporose der WS. Sella nicht vergrößert. Gesichtsfeldprüfung unauffällig. Latenter Diabetes.
Bei der präsakralen Luftfüllung vergrößerte rechte NN.

Am 26.10.1959 Adrenalektomie rechts. Histologisch fand sich NNR-Hyperplasie mit geringer Verbreiterung der Z. fasciculata.
Postoperativ fühlte sich die Patientin leistungsfähiger. Periode wieder regelmäßig. RR 140/90 mmHg.

Im Juli 1962 klagte sie über Gewichtszunahme, Kopfschmerzen und zunehmende allgemeine Körperschwäche, außerdem bestand erneut Oligomenorrhoe. Klinisch waren gegenüber dem Erstbefund keine wesentlichen Veränderungen festzustellen.
In den folgenden Jahren zeigte die Krankheit leichte Progredienz. In Sellaschichtaufnahmen asymmetrische Sella mit stärkerer Ausbuchtung des Sellabodens nach rechts. Gesichtsfeld nicht eingeschränkt.

Von April bis Juni 1967 wurde eine Hypophysenbestrahlung mit einer Herddosis von insgesamt 3000 R durchgeführt.
Seit 1968 unter Behandlung mit Elipten und kurzzeitig Metopiron war keine Progredienz festzustellen, jedoch bestand nach wie vor die klinisch voll ausgeprägte Symptomatik eines M. Cushing mit dem typischen Erscheinungsbild, Osteoporose, latentem Steroiddiabetes, Hypertonie (zeitweilig bis 220/125

mmHg), Beschwerden seitens des Magens und rezidivierende Harnwegsinfekte bei Urolithiasis.

1972 vaginale Totalexstirpation wegen Deszensus vaginae et uteri.
November 1973 Pyelonephritis mit kolikartigen Beschwerden, am 27.11.1973 Pyelotomie mit Entfernung eines Korallensteines (Oxalsäurestein).

Im März 1976 bei stationärer Aufnahme klagte die Patientin über starke Muskelschmerzen im Bereich der Waden und Arme mit Schwächegefühl und allgemein starker Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit, häufiges Herzjagen ohne besonderen Anlaß, Belastungsdyspnoe beim Treppensteigen, seit einem halben Jahr Magenbeschwerden, besonders bei leerem Magen. Die 77 kg schwere Patientin mit stamm- und hüftbetonter Fettverteilung bei gut entwickelter Muskulatur zeigte ein Vollmondgesicht mit ausgeprägter Facies rubra, Büffelnacken, adipöse, schlaffe Bauchdecken mit breiten, lividen Striae, ebenso im Oberschenkelbereich Striae; ausgeprägter Hirsutismus, rasierte Barba (wöchentlich 2 - 3 Rasuren), vermehrte Oberschenkelbehaarung, diffuse Rücken- und Bauchbehaarung. RR 160/90 mmHg, im Ekg geringe intraatriale Erregungsausbreitungsstörung, Verdacht auf Überlastung des linken Vorhofs, angedeutete muldenförmige ST-Senkung in II und aVF; geringe intraventrikuläre Erregungsausbreitungsstörungen sowie Verdacht auf Rechtsherzbelastung. Deutliche BWS-Kyphose. Strähnige Osteoporose der BWS und mäßiggradig ausgeprägte Osteoporose der LWS. Bei Röntgenkontrolle der Sella keine Progredienz gegenüber Vorbefunden, kein Anhalt für Destruktion. Nierenleeraufnahmen zeigten 2 bis kirschkerngroße Konkremente in Projektion der linken Niere. Röntgenuntersuchung der Galle und Magen-Darm-Passage unauffällig.
Am Augenhintergrund beidseits einige Mikroaneurysmen als Ausdruck einer beginnenden diabetischen Retinopathie, keine Gesichtsfeldeinschränkung. Latenter Steroiddiabetes.
Rezidivierender Harnwegsinfekt.
Die endokrinologische Untersuchung ergab im Vergleich zu Voruntersuchungen keine Progredienz.
Aufgrund des Vollbildes eines M. Cushing und der Nephrolithiasis links war eine Operation vorgesehen.

Die 33-jährige Patientin M.Bi., die im Februar 1965 erstmals in die Med. Poliklinik aufgenommen wurde, bemerkte seit 1962 neben einer Gewichtszunahme von 14 kg eine stärkere Behaarung des Gesichts und der Beine. Im Anschluß an ihre letzte Entbindung im Jahre 1956 trat eine Oligomenorrhoe auf, seit 1960 bestand eine Amenorrhoe. Aufgrund dieser Symptome war sie zweimal zur stationären Beobachtung in einem auswärtigen Krankenhaus. Seit einem Jahr beobachtete sie ein Nachlassen des Gedächtnisses und Auftreten starker Kopfschmerzen in Scheitelhöhe sowie Sehstörungen.
Klinisch fanden sich bei der 68 kg schweren, 167 cm großen Patientin eine deutliche Facies lunata mit Rötung der Wangen, mäßiger Büffelnacken, kräftige Muskulatur bei leichter Stamm-

adipositas, keine Striae, starker Hirsutismus, vorwiegend der Unterschenkel sowie männlicher Typ der Schambehaarung, ausgeprägte mykotische Hautveränderungen im Bereich der vorderen Schweißrinne, an den Unterschenkeln sowie im Handgelenkbereich, mäßige Akne vulgaris an Brust und Rücken, außerdem weiche Halsstruma.
RR 130/95 mmHg. Im Ekg Sinustachykardie und Verdacht auf rechtsventrikulär gelegene Reizleitungsstörung. Röntgenologisch mäßige Osteoporose der Rippen. Die Sellazielaufnahme zeigte eine ballonförmig ausgeweitete Sella mit Vertiefung des Sellabodens und Verdünnung des Dorsum sellae. Ophthalmologisch keine Gesichtsfeldausfälle, jedoch im oberen Normbereich liegender Augeninnendruck. Prädiabetische Stoffwechsellage.

Im März/April 1965 wurde eine Hypophysenbestrahlung mit dem Betatron bis zu einer Gesamtherddosis von 3000 R durchgeführt. Nach einer kurzfristigen Besserung des Allgemeinbefindens kam es zu einer Zunahme des Hirsutismus und der Akne.
Da die rechte NN im Retropneumoperitoneum vergrößert schien, wurde am 21.10.1965 die rechtsseitige Adrenalektomie durchgeführt. Die histologische Untersuchung der geringgradig vergrößerten NN ergab progressive Transformation der Z. fasciculata bei deutlicher Atrophie der Z. glomerulosa. Postoperativ hatten sich die Gesichtsrötung, die diabetische Stoffwechsellage und die Ekg-Veränderungen zurückgebildet. Die Patientin war ruhiger geworden. Die Menses stellten sich wieder regelmäßig ein, der Hirsutismus blieb jedoch unverändert.

Im Oktober 1967 und März 1968 wurde die Patientin stationär aufgenommen. Sie klagte über Kopfschmerzen im Parietalbereich beidseits, Schwindel, Nachlassen des Gedächtnisses, der Leistungsfähigkeit und des Gehörs.
Der körperliche Befund war unverändert. RR 130/80 mmHg. Bei der neurologischen Untersuchung wurde ein pathologisches EEG mit leicht generalisiert und paroxysmal dysrhythmischen Wellen abgeleitet, allerdings kein Herdbefund; außerdem wurde eine Hyposmie rechts und eine Papillenrandunschärfe rechts festgestellt. Die Gesichtsfeldprüfung ergab Ausfälle im Sinne einer linksseitigen homonymen Hemianopsie. Röntgenologisch wurde eine deutliche Osteoporose mit mäßiger Fischwirbelbildung im mittleren und unteren BWS-Bereich festgestellt, außerdem eine unverändert ballonförmig ausgeweitete Sella mit überall glatter Berandung ohne wesentliche Asymmetrie.

Seit 1968 standen bei ihr die psychischen Veränderungen als Ausdruck eines endokrinen Psychosyndroms im Vordergrund wie Antriebsstörung, Affektlabilität, depressive Verstimmungszustände, Merkfähigkeitsstörungen, innere Unruhe und Schlaflosigkeit.
Im Dezember 1968 unternahm sie den ersten Suizidversuch. Klinisch war eine Progredienz des Krankheitsbildes festzustellen.

Im Mai 1970 war die Patientin in stationärer psychiatrischer Behandlung in der Nervenklinik, da sie in suizidaler Absicht 70 Valium- Tabletten eingenommen hatte. Der psychische Befund ergab Gedächtnisschwund, häufige Stimmungsschwankungen mit Angst, ihrer Arbeit nicht gewachsen zu sein, ferner therapieresistente Schlafstörungen.
Unter der Therapie mit 6-Dehydro-16-Methylen-Hydrocortison war eine Besserung der Stimmungslage zu verzeichnen, während das klinische Bild eine Progredienz zeigte.

Im September 1971 zeigte die Patientin ein ausgeprägtes Vollmondgesicht, Stiernacken, Gewichtszunahme auf 78 kg, diskrete Striae im Hüftbereich und periorbitale Ödeme. RR 120/80 mmHg. Röntgenologisch war eine posttraumatische Deformierung der 4. Rippe rechts und der 6. links nachweisbar, außerdem eine strähnige Osteoporose der BWS und LWS. Der ophthalmologische Befund war regelrecht.
Die daraufhin eingeleitete Antiandrogentherapie war erfolglos, deshalb wurde am 26.4.1972 eine transnasale Iridium-Permanentimplantation in Freiburg durchgeführt.
Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Die Patientin fühlte sich wohl. Die vor dem Eingriff ausgeprägte Depression wurde mit Neurocil ganz überwunden; sie litt unter keiner Müdigkeit mehr; außerdem war eine Gewichtsabnahme von 15 kg festzustellen. Der Hirsutismus wurde allerdings nicht beeinflußt.
Doch bald war die Periode wieder unregelmäßig, der Blutdruck stieg auf 160/100 mmHg an.
Im Oktober 1973 zeigte das Ekg Zeichen vermehrter Rechtsherzbelastung, im März 1974 einen inkompletten Rechtsschenkelblock.
Seit Februar 1975 klagte die Patientin über Kopfschmerzen, geringere Leistungsfähigkeit und rasche Ermüdbarkeit, außerdem entwickelte sie kleptomane Neigungen, die sie sehr stark beunruhigten. Es wurde versucht, die kleptomanen Züge mit einer Androkur- und Progynon C-Behandlung zu beeinflussen.

Bei der stationären Durchuntersuchung im Februar 1976 klagte die Patientin über hartnäckige Stirnkopfschmerzen, Druckgefühl im Bereich der Stirn, vermehrte Müdigkeit, Durchschlafstörungen, Nachlassen des Gedächtnisses und Sehvermögens; die kleptomanen Neigungen quälten sie, außerdem war ihr alles zuviel.
Klinisch zeigte die 73 kg schwere Patientin eine stammbetonte Fettverteilung, Rubeosis faciei, Büffelnacken, multiple blaue Flecken an den Beinen, leichte Akne auf dem Rücken, leichte prätibiale Ödeme, kräftige Muskulatur sowie einen starken Hirsutismus. RR 125/75 mmHg, im Ekg inkompletter Rechtsschenkelblock als möglicher Hinweis auf vermehrte Rechtsherzbelastung, unauffällige Endschwankung. Kyphoskoliose im Bereich der BWS und Klopfschmerz im oberen und mittleren BWS-Bereich. Die Sellazielaufnahme zeigte einen unveränderten Sellabefund. Keine Gesichtsfeldausfälle.

Am 17.8.1976 wurde die linksseitige Adrenalektomie durchgeführt mit anschließender Implantation von 3 Scheiben des

Nebennierengewebes in die Muskulatur des linken Oberschenkels.
Der postoperative Verlauf war unter Cortisontherapie und Thromboseprophylaxe unauffällig.

4 Monate nach der Operation war eine deutliche Besserung des Hirsutismus und eine Gewichtsabnahme von 11 kg festzustellen, jedoch bestanden noch eine leicht stammbetonte Fettverteilung und Leistungsschwäche.
Aufgrund der durchgeführten Untersuchungen mußte man annehmen, daß das NN-Implantat seine Hormonproduktion nicht aufgenommen hatte, deshalb wurde jetzt mit 37,5 mg Cortison Ciba und 1 1/2 Tabl. Astonin H täglich substituiert.
Da bei ihr aufgrund der Anamnese und des klinischen Befundes der Verdacht auf eine sekundäre HVL-Insuffizienz bestand, wurde zuletzt eine Behandlung mit Schilddrüsenhormonen und Östrogenen durchgeführt.
Unter dieser Behandlung besserte sich die körperliche Leistungsfähigkeit rasch, psychisch wurde eine Stimmungsaufhellung beobachtet und das jahrelang eingenommene Neurocil konnte abgesetzt werden.

Bei der 46-jährigen Patientin L.Te., die im Oktober 1964 in die Med. Poliklinik aufgenommen wurde, wurde nach der Entbindung ihres dritten Kindes im September 1959 eine Uterusexstirpation wegen Carcinomverdacht, der sich jedoch nicht bestätigen ließ, durchgeführt. Danach entwickelte sich allmählich ein dicker Bauch mit dauerndem Völlegefühl, eine blaurötliche Verfärbung und Schwellung des Gesichts, außerdem ein Schlappheitsgefühl sowie eine unerklärliche Kraftlosigkeit, insbesondere in den Beinen.
Klinisch zeigte die 162 cm große, 61 kg schwere Patientin ein angedeutetes Vollmondgesicht, livid cyanotische Verfärbung der Wangen und Stirn sowie des Thoraxbereichs, Büffelnacken, Akne an Brust und Rücken, vermehrte Lanugobehaarung im Bereich der Wangen und rasierte Barba der Ober- und Unterlippe sowie männliche Schambehaarung, blaurote, etwa 1,5 cm breite Striae in der Unterbauchgegend und kontrastierend zu dem etwas gebläht vorstehenden, schlaffen Abdomen mit seinen fettreichen Bauchdecken relativ muskelschwache distale Extremitäten, vereinzelt kleinere Hämatome an den Unterschenkeln und eine mäßiggradige Halsstruma.
RR 130/90 mmHg. Im Ekg Veränderungen der Endschwankung, gleichzeitig Verlängerung der QT-Dauer und deutliche U-Wellen. Röntgenologisch normal große Sella, mäßige Spondylosis deformans und Osteochondrose im unteren HWS-Bereich.
Ophthalmologisch kein Anhalt für eine Gesichtsfeldeinschränkung, allerdings pathologisch erhöhte Augeninnendruckwerte beim Dunkelverbandversuch. Ein leichter Steroiddiabetes und Harnwegsinfekt wurden festgestellt.

Als kausale Behandlung wurde im November 1964 eine Hypophysenbestrahlung mit dem Betatron mit einer Gesamtherddosis von 2700 R durchgeführt.
Danach war eine kurzdauernde Besserung des klinischen Bildes

eingetreten.
Als Ursache der zunehmenden Kreuzschmerzen wurde im August 1965 röntgenologisch eine Spondylolisthesis mit Zentralverschiebung des 4. gegenüber dem 5. LWK nachgewiesen.
Bereits im November 1965 war eine Progredienz der Symptome festzustellen. Die blaurote Verfärbung des Gesichts und die intrakutanen Hämatome nahmen zu; ausgeprägte periorbitale Ödeme traten auf; der Bartwuchs erforderte eine tägliche Rasur.

Am 28.1.1966 wurde deshalb die deutlich vergrößerte linke NN exstirpiert. Die histologische Untersuchung ergab eine kleinknotige Hyperplasie der NNR, vor allem der Z. fasciculata mit reichlichem Gehalt an Lipiden und doppeltbrechenden Lipoiden, wobei die Z. glomerulosa verschmälert war.
Die Untersuchung des gleichzeitig entnommenen Nierengewebes ergab eine sekundäre Arteriosklerose.
Der postoperative Verlauf wurde durch eine Abszeßbildung im Bereich der Drainagestelle der linken Flanke kompliziert.
Ein halbes Jahr nach der Adrenalektomie war ein Rückgang des Hirsutismus und eine Gewichtsabnahme von 5 kg zu beobachten, während das Gesicht noch eine leicht livide Verfärbung aufwies. Die diabetische Stoffwechsellage war nicht mehr nachweisbar.

Allerdings klagte die Patientin bei den Kontrolluntersuchungen immer wieder über Schmerzen im Bereich der LWS, die auf die röntgenologisch unverändert bestehenden osteoporotischen und degenerativen Veränderungen zurückzuführen waren.
Bei der Kontrolluntersuchung im Dezember 1967 wurde röntgenologisch ein singulärer Gallenstein nachgewiesen, der 1964 noch nicht vorhanden war. Die ophthalmologische Untersuchung erbrachte bis auf einen im oberen Normbereich liegenden Augeninnendruck keinen auffälligen Befund.
Seit 1970 klagte sie über zunehmende Herzbeschwerden in Form von Tachykardieneigung bei leichter körperlicher Belastung und Herzbeklemmungen. RR 120/70 mmHg, im Ekg war eine Sinusbradykardie und ein koronares T links präkordial nachweisbar, möglicherweise als Ausdruck eines rudimentären Vorderwandinfarktes. Eine Marcumarbehandlung wurde eingeleitet.
Im Juli 1973 klagte die Patientin über Müdigkeit, Schlappheit und Gewichtszunahme. - Klinisch fiel eine Lippencyanose, intensive Rubeosis faciei und ausgeprägte BWS/LWS-Kyphose auf. RR 140/90 mmHg, im Ekg ein überdrehter Linkstyp, Sinusbradykardie und über dem gesamten Präcordium Endschwankungsveränderungen.

Bei der letzten Kontrolluntersuchung im Oktober 1974 gab sie eine deutliche Belastungsdyspnoe an.
Die 63 kg schwere, 160 cm große Patientin wies eine auffallende Plethora des gesamten Integuments, insbesondere des Gesichts auf. Striae, Vollmondgesicht und pathologische Glukosetoleranz waren nicht vorhanden.
RR 140/80 mmHg, im Ekg Zunahme der Repolarisationsstörungen im Vergleich zu 1973, insbesondere in den Brustwandab-

leitungen mit Zeichen der Innenschichtschädigung; Hinweis auf einen rudimentären Infarkt, keine Hypertrophiezeichen, jedoch Zeichen der vermehrten Rechtsherzbelastung.
Röntgenologisch mäßiggradige Osteoporose des Thorax und der BWS, Spondylosis deformans unverändert gegenüber den Voraufnahmen, normal große Sella.
Im Vordergrund des klinischen Bildes standen bei ihr die zunehmenden Beschwerden einer Angina pectoris.

Die 22-jährige Patientin E.Fr. wurde im September 1965 aufgenommen. - Das Krankheitsbild entwickelte sich seit 2 Jahren mit Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, starker Schweißproduktion, zuerst Hyomenorrhoe, dann sekundäre Amenorrhoe.
Bei der 104 kg schweren, 159 cm großen Patientin fand sich ein frisch ausgebildetes Mondgesicht mit stark geröteten Wangen, erhebliche Stammfettsucht bei dünnen Extremitäten, Hängeleib, Stiernacken, frische und ältere Striae im Bereich des Abdomens und der Axillen, kräftige Lanugobehaarung, trockene Haut sowie Akne im Bereich der Extremitäten und Schultern.
RR 140/100 mmHg, unauffälliges Ekg. Die Röntgenschichtaufnahme der Hypophyse ergab keinen pathologischen Befund. Keine Gesichtsfeldausfälle. Prädiabetische Stoffwechsellage.

Aufgrund der Hormonbestimmungen und des Retropneumoperitoneum bestand der Verdacht auf ein NNR-Adenom links, deshalb erfolgte am 5.10.1965 die linksseitige Adrenalektomie. Die histologische Untersuchung der vergrößerten linken NN ergab eine diffuse Hyperplasie mit progressiver Transformation der Z. fasciculata.
Anschließend wurde eine Hypophysenbestrahlung mit einer Herddosis von 2000 R durchgeführt, um einer reaktiven Hyperplasie der verbliebenen rechten NN vorzubeugen.
Postoperativ kam es zu einer völligen Normalisierung der prädiabetischen Stoffwechsellage und des Zyklus;
RR 140/60 mmHg, allerdings bestand noch eine erhebliche Stammadipositas und ein Vollmondgesicht.

Erst 11 Jahre nach der letzten Untersuchung, im Mai 1976, kam die Patientin wieder zu einer Nachuntersuchung.
Nach Besserung des Beschwerdebildes 1969 Heirat, Fehlgeburt mens V im selben Jahr, 1971 und 1972 zwei Spontangeburten, seitdem Einnahme von Ovulationshemmern. In den letzten 4 Jahren bemerkte sie eine Gewichtszunahme von 33 kg, erst eine Hypomenorrhoe, dann Amenorrhoe sowie vermehrte Bart- und Beinbehaarung. Dazu in letzter Zeit Schwäche, Abgeschlagenheit, Schlaf- und Sehstörungen in Form von Doppelbildern.
Die jetzt 33-jährige, sehr adipöse Patientin (113 kg) zeigte ein schweres Cushing-Rezidiv. Klinisch bestand bei atrophischen Extremitäten eine erhebliche Stamm-Hüftadipositas mit großer Fettschürze, rotes Vollmondgesicht mit multiplen Teleangiektasien und zurückweichender Stirnhaargrenze, rasierter Oberlippen- und Kinnbart, spärliche Sekundärbehaarung, Steroidakne im Bereich der Brust, Striae albae et

rubrae, negativer Rumpel-Leede.
Hypertonie von 190/110 mmHg mit unauffälligem Ekg-Befund. Ophthalmologisch keine Gesichtsfeldausfälle, im Fundus Gefäße mit verbreiterten Reflexen und Kreuzungsphänomenen, keine diabetischen Fundusveränderungen, außerdem leichter Exophthalmus. Steroiddiabetes mit Blutzuckerwerten von 150 - 190 mg% im Tagesprofil (3 x 1 Silubin retard). Harnwegsinfekt. Im Blutbild konstante und ungeklärte Eosinophilie.

Am 16.11.1976 wurde die rechtsseitige Adrenalektomie mit anschließender Implantation eines Teils des Nebennierengewebes unter die Fascia lata des rechten Oberschenkels durchgeführt. Der histologische Befund lautete teils diffuse, teils knotige NNR-Hyperplasie.
Die postoperative Phase verlief bis auf eine eiternde Fistelbildung in der Mitte der Adrenalektomienarbe komplikationslos.
Der erhöhte Blutdruck ging auf Werte um 130/70 mmHg zurück, das Körpergewicht auf 102 kg. Die Zuckerstoffwechselstörung ebenso die Leukozytose und Eosinophilie waren nach wie vor noch vorhanden.
Unter ACTH war eine geringe Stimulierbarkeit des Implantates festzustellen. Um über die Sekretionsleistung des Implantates eine Aussage machen zu können, war die Beobachtungszeit noch zu kurz.

Die 33-jährige Patientin T.Sa. wurde im März 1966 zur Abklärung einer Hypertonie und eines Diabetes in die Med. Poliklinik überwiesen. - Schon in der Pubertät Auftreten einer leichten Behaarung der Oberlippe und des Kinns, seit einem Jahr am gesamten Körper deutliche Zunahme der Behaarung, seither zwei- bis dreimal wöchentlich Bartentfernung mit einer Creme, gleichzeitig Ausbildung eines vollen, blauroten Gesichts und Ausbleiben der Periode; außerdem klagte die Patientin über häufige Wadenkrämpfe und Stirnkopfschmerzen. Klinisch zeigte die übergewichtige (89 kg bei 168 cm) Patientin eine Stammadipositas mit gut ausgeprägtem Muskelrelief der Extremitäten, blaurotes Vollmondgesicht, fettreiche Nackenpartie und Fettablagerungen im Bereich der Schultern, beträchtlicher Bartwuchs an Lippe, Kinn sowie an Wangen, erheblich vermehrte Behaarung auch in Schultergegend, an Armen und Beinen bis hinauf zu den Hüften, viriler Typ der verstärkten Schambehaarung; Akne im Gesicht, an vorderer und hinterer Schweißrinne, außerdem Striae im Bereich der Hüften, deutlich positiver Rumpel-Leede, geringe diffuse Struma.
RR 165/105 mmHg, im Ekg mäßige, vorwiegend linksseitige Veränderungen der Endschwankung. Röntgenologisch Osteoporose der BWS, LWS sowie des Schädels. Sellaaufnahmen, opthalmologische und gynäkologische Untersuchung unauffällig. Steroiddiabetes mit 32 E Depot-Insulin auf Werte zwischen 112 und 200 mg% eingestellt. Glukosurie mit 35 g/d.

Nach 3 Monaten täglicher Einnahme von 1 mg Dexamethason unveränderter klinischer Befund.

Im Retropneumoperitoneum vergrößerte linke NN; die NNR-Funktionsteste sprachen für eine NNR-Hyperplasie.

Am 11.10.1966 Adrenalektomie links. Histologisch wurden bei der vierfach vergrößerten und verdickten NN Zeichen einer progressiven Transformation der NNR und einzelne knotenförmige NNR-Adenome festgestellt.
Anschließend Hypophysenbestrahlung mit 3000 R.

Unter regelmäßiger, jahrelanger ambulanter Kontrolle kam es zu einer guten Remission des M. Cushing. - Leicht gerötetes Gesicht, universelle Fettverteilung bei 74 kg, kräftige Muskulatur, keine Striae, regelmäßiger Zyklus, keine Osteoporosebeschwerden, unveränderter Röntgenbefund, volle Leistungsfähigkeit, RR 120/80 mmHg, jedoch unveränderter Hirsutismus mit zweimaliger Rasur pro Woche.

Bei einer ambulanten Kontrolluntersuchung im Frühjahr 1974 wurden erhöhte Hormonwerte (Plasmacortisol und PSC) festgestellt, deshalb wurde die Patientin im Mai 1974 wegen Verdacht auf ein Cushing-Rezidiv stationär durchuntersucht. Der klinische Befund war bis auf Zunahme der Rubeosis faciei und einen leichten Diabetes bei exogener Adipositas unverändert gegenüber den Voruntersuchungen.
Seit November 1974 Einnahme von Elipten.

Im Mai 1976 bei einer stationären Durchuntersuchung fühlte sich die Patientin wohl, keine Muskelschwäche, gute Leistungsfähigkeit, tägliche Rasur der Barba.
Bei der 161 cm großen, 75 kg schweren Patientin fanden sich Fettverteilung mit Betonung des Stammes, ausgeprägter Hirsutismus mit Behaarung am Rücken, an Oberschenkeln, distalen Extremitäten, perimamillär und im Bereich des Abdomens; livid rot verfärbte Wangen, kräftige Muskulatur, keine Striae, diffuse, kleine Struma.
RR 130/80 mmHg, im Ekg keine Veränderung. Röntgenaufnahmen der LWS, BWS und Sella zeigten unveränderten Befund seit 1966. Regelmäßiger Zyklus. Leichter Diabetes. Hartnäckiger Harnwegsinfekt.
Seit 1974 war ein Rezidiv ohne Progredienz festzustellen. Die Patientin konnte sich jedoch nicht zur rechtsseitigen Adrenalektomie entschließen.

Der 38-jährige Patient K.Ha. wurde im Juni 1966 von seinem Hausarzt unter Cushing-Verdacht in die Med. Poliklinik eingewiesen. - 2 Jahre vor Klinikaufnahme bemerkte der Patient eine Gewichtszunahme von 20 bis 25 kg, zunehmende Kreuzschmerzen beim Heben von Lasten, ein Nachlassen von Libido und Potenz und zunehmend stärkeren Bartwuchs, der eine zweimalige Rasur pro die erforderte. Seit 2 Monaten verminderte Leistungsfähigkeit, rasche Ermüdbarkeit, Belastungsdyspnoe und starkes Schwitzen, dazu Drehschwindel, Flimmern und Schwarzwerden vor den Augen und Nachlassen des Gedächtnisses.
Bei der Untersuchung des 172 cm großen, 110 kg schweren

Patienten fanden sich blaurotes, volles Gesicht, Büffelnakken, beträchtliche Fettansammlung im Bereich des Abdomens bei muskelschwachen, schlaffen Bauchdecken, jedoch noch kräftige Muskulatur an Extremitäten, frische, bis 1,5 cm breite, lividblaue Striae am Bauch, an der Innenseite der Oberschenkel und an Axillen, Rumpel-Leede positiv, struppiger Bartwuchs, männliche Behaarung, ausgeprägte Knötchenakne im Bereich des Rückens und der Brust; außerdem leicht substernal reichende Struma mit Verlagerung der Trachea nach rechts.
RR 170/110 mmHg, im Ekg keine Veränderungen. Diffuser Klopf- und Druckschmerz der BWS, ausgeprägte Osteoporose der gesamten WS, unauffällige Sella. Opthalmologische Untersuchung ohne pathologischen Befund. Diabetische Stoffwechsellage mit Glukosurie nach Zuckerbelastung.

Im Juli 1966 Hypophysenbestrahlung mit einer Herddosis von 2100 R.
Wegen Verschlechterung des Krankheitsbildes wurde am 18.11.1966 die linksseitige Adrenalektomie durchgeführt. Histologische Diagnose: mäßig starke NNR-Hyperplasie im Sinne einer progressiven Transformation mit verbreiterter Z. reticularis und Z. fasciculata.
Nach vorübergehender Besserung war bereits im Frühjahr 1967 eine Progredienz festzustellen. Der Patient lehnte jedoch eine rechtsseitige Adrenalektomie ab.

Im Mai 1968 erneute stationäre Aufnahme wegen zunehmenden Kopfschmerzen, Schwindelerscheinungen und pektanginösen Beschwerden, außerdem vollständig erloschene Libido und Potenz. - Gewicht von 117 kg, wieder frische Striae, latente Herzinsuffizienz und leichte Hypothyreose, RR 130/90 mmHg, sonst unveränderter Befund.

Bei der stationären Untersuchung im Juni 1970 klagte er über Bewegungsdyspnoe, starke Rückenschmerzen und Adynamie. Klinisch zeigte der 123 kg schwere Patient das vollausgeprägte Bild eines schweren Cushing-Rezidivs mit deutlicher Facies rubra, Vollmondgesicht, Büffelnacken, erhebliche Stammadipositas mit lividen, breiten Striae, dazu kontrastierend schmächtige Extremitäten, prätibiale Ödeme beidseits, diffus verstreute und infizierte Akne, retrosternal reichende Struma bei leichter Hypothyreose, RR 210/120 mmHg. Der Patient lehnte rechtsseitige Adrenalektomie erneut ab und erschien zu den vorgesehenen Kontrolluntersuchungen nicht mehr.
Auch zu einer Untersuchung im März 1976 konnte er sich nicht entschließen.

Die 53-jährige Patientin H.Sch. wurde im Mai 1966 unter dem Verdacht eines M. Cushing in die Med. Poliklinik eingewiesen. - Die Patientin war im November 1965 wegen einer Ureterkolik in einem auswärtigen Krankenhaus in Behandlung, wo ein ausgeprägter Hirsutismus sowie ein hoher Blutdruck von 220/110 mmHg auffiel. Seit 10 Jahren bemerkte die

Patientin einen Bartwuchs an Oberlippe und Kinn, deshalb seit 6 Jahren tägliche Rasur; seit 4 Jahren verstärkte Behaarung an Unterarmen, Schultern und perimamillär; außerdem in den letzten 2 Jahren rötlich blaue Verfärbung der Wangen, Vollerwerden des Gesichts, Doppelkinn und Tieferwerden der Stimme. Außer leichten Kreuzschmerzen, die früher schon bestanden, seit einem Jahr ab und zu Kopfschmerzen und rasche Ermüdbarkeit.
Klinisch zeigte die 160 cm große, 69 kg schwere Patientin Stammadipositas, blaurotes Gesicht mit rasierter Barba, ausgeprägten Hirsutismus; alte Striae am Unterbauch, frische im Bereich beider Mammae. Geringer Meteorismus. Weiche, gut verschiebliche Struma.
RR 175/110 mmHg. Aortal konfiguriertes Herz, im Ekg unauffälliger Kurvenverlauf. Klopfschmerz und Steilstellung der LWS. Röntgenologisch im LWS-Bereich erhebliche Osteoporose, leichte Eindellung der Grund- und Deckplatten, ebenso deutliche Osteoporose auf Schädelaufnahme, insbesondere des Dorsum sellae bei unauffälligen Sellakonturen. Ophthalmologische und gynäkologische Untersuchung unauffällig. Prädiabetische Stoffwechsellage. Harnwegsinfekt.
Aufgrund des klinischen Befundes und der auf ein mehrfaches der Norm erhöhten 17-KS und DHA-Werte Verdacht auf Mischform eines M. Cushing.

Am 18.1.1967 wurde die linke, makroskopisch vergrößerte NN exstirpiert. Histologisch handelte es sich um eine NNR-Hyperplasie.
Der postoperative Verlauf war komplikationslos.
Im Februar/März 1967 wurde eine Hypophysenbestrahlung über 2 Schläfenfelder mit ultraharten Röntgenstrahlen des Betatrons bis zu einer Gesamtherddosis von 3000 R durchgeführt.

Der Blutdruck fiel auf Werte um 140/90 mmHg. Nach einigen Monaten Gewichtsabnahme und Rückbildung der Cushing-Symptome. Hirsutismus und Osteoporose jedoch unverändert. Die Behaarung an Brust, Schultern und Abdomen verschwand in den nächsten Jahren. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen in der Med. Poliklinik ergaben keine Auffälligkeiten bis zum Juli 1972. Es wurde eine sekundäre Hypothyreose festgestellt, die mit Novothyral (1 Tbl.) behandelt wurde. Die leichte Schilddrüseninsuffizienz und mehrmals niedrige Plasmacortisolbestimmungen ließen an eine Postbestrahlungscyste denken, die sich jedoch bei einer stationären Durchuntersuchung im März 1975 nicht verifizieren ließ. Die Schilddrüsenhormonsubstitution war nicht mehr erforderlich.

Bei der Kontrolluntersuchung im März 1976 gab die Patientin Wohlbefinden bis auf eine leichte Belastungsdyspnoe an, außerdem zweimalige Rasur pro Woche.
Bei der voll leistungsfähigen Patientin (61 kg bei 158 cm) fand sich universelle Fettverteilung, Rubeosis faciei, rasierte Barba, spärliche Axilla- und Pubesbehaarung. Leichte, klinisch euthyreote Struma nodosa bei Halsumfang 37,5 cm. RR 130/70 mmHg. Röntgenologisch gering linksverbreitertes Herz bei Aortensklerose. Ekg unauffällig. Im

LWS-Bereich Zeichen einer strähnigen Osteoporose. Normal konfigurierte und normal große Sella mit scharf konturiertem Sellaboden. Augenklinisch regelrechter Befund.
Im TRH-Test ausreichende TSH-Sekretion. Aufgrund der Hormonuntersuchungen konnte eine HVL-Insuffizienz sowie ein Rezidiv ausgeschlossen werden.

Die 54-jährige Patientin S.Mo. wurde im April 1975 von der Hautklinik, wo die Patientin wegen Pyodermien behandelt wurde, in die Med. Poliklinik überwiesen. - Die Patientin bemerkte nach der letzten von 4 normalen Schwangerschaften 1963 eine langsame Gewichtszunahme mit Betonung des Stammes, seit 1968 Kopfhaarausfall bei zunehmender Bartbehaarung mit zuletzt täglicher Rasur. 1969 Nierenkoliken. 1971 Menopause, seither in etwa halbjährlichen Abständen gynäkologische Blutungen, außerdem Rückenschmerzen und Nachlassen der Leistungsfähigkeit. Bei einer stationären Untersuchung 1972 in einem auswärtigen Krankenhaus konnte man sich zur Diagnose M. Cushing nicht entschließen wegen normalem Ausfall der NNR-Funktionsteste. Danach zunehmende körperliche Schwäche und Hinfälligkeit, Kopfschmerzen, seit 2 Jahren Nachlassen des Sehvermögens, seit einem Jahr Neigung zu Hämatombildung.
Die 160 cm große, 73 kg schwere Patientin bot ein typisches fortgeschrittenes Cushing-Syndrom, bei dem die Resistenzschwäche im Vordergrund stand. Haut am Stamm schweißig, an Extremitäten schlaff atrophisch, Pyodermie unterhalb des rechten Kniegelenks, Mykose in beiden Axillen, außerdem Onychomykose. Vollmondgesicht mit Rubeosis faciei, Doppelkinn, Stiernacken, Stammfettsucht mit schlaffen Bauchmuskeln, muskelschwache Extremitäten mit prätibialen Ödemen beidseits, Cutis marmorata, ältere und frischere rotbläuliche Striae, starke Behaarung am Rücken und an den unteren Extremitäten, perimamillär sowie im Gesicht. Einzelne Hämatome an Unterarmen, jedoch negativer Rumpel-Leede.
RR 140/80 mmHg, linksbetontes Herz, im Ekg linkspräkordiale Repolarisationsstörungen auf dem Boden einer Koronarinsuffizienz. Röntgenologisch Zustand nach Spontanfraktur der 5. Rippe linksdorsal. Starke BWS-Kyphose. Im Bereich der BWS schwere und im Bereich der Schädelbasis diffuse Osteoporose. Auf Schichtaufnahmen asymmetrische Ausweitung der Sella. Keine Gesichtsfeldausfälle, in der statischen Perimetrie herabgesetzte Lichtunterscheidungsempfindlichkeit. Bei der fraktionierten Abrasio ergab sich histologisch eine glandulär cystische Hyperplasie des Endometriums. Leichter Steroiddiabetes. Rezidivierende Cystopyelitis.

Am 14.8.1975 Adrenalektomie links. Implantation der Hälfte der 10 g schweren NN unter die Fascia lata des linken Oberschenkels. Histologisch teils knotenförmige, teils diffuse Hyperplasie der NNR (Z. fasciculata) mit Blutbildungsherden. Bei der gleichzeitig entnommenen Nierenbiopsie zeigte sich eine geringgradige benigne Nephrosklerose.
Im Anschluß an die Adrenalektomie Hämaturie, die durch Koagelbildung zu einem Ureterverschluß führte. Wegen der sich

bildenden Nierenfistel wurde eine Nephrektomie links erforderlich. Histologisch handelte es sich um eine Entzündung im Nierenkapselbereich, möglicherweise ausgehend von umschriebenen Nierenrindeninfarkten.
Im Verlauf des stationären Aufenthaltes Thrombophlebitis im Bereich der rechten Wade.
Keine Pyodermien und keine Rubeosis faciei mehr, jedoch noch starke Schweißneigung.

Wegen des komplikationsreichen postoperativen Verlaufs wurde von der Adrenalektomie rechts abgesehen und im Januar/Februar 1976 eine Gegenfeldbestrahlung der Hypophyse bis zu einer Gesamtdosis von 5000 R durchgeführt.

Im Juni 1976 deutliche Rückbildung der Cushing-Symptomatik und Wohlbefinden. Die Muskelkraft hatte zugenommen, nur noch diskrete Hämatombildung, selten Kopfschmerzen, keine Rückenschmerzen, keine vermehrte Müdigkeit mehr. Gewichtsabnahme von 6 kg seit Operation, leichte prätibiale Ödeme, Behaarung unverändert. RR 120/80 mmHg. Harnwegsinfekt, Blutzuckertagesprofil unauffällig.

10.1.5. Patienten mit NNR-Hyperplasie, bei denen eine einseitige Adrenalektomie durchgeführt wurde

Der 33-jährige Patient K.Sp. wurde im Mai 1959 in reduziertem Allgemeinzustand in die Med. Poliklinik aufgenommen. Er bemerkte seit 6 Jahren eine Gewichtszunahme von 10 kg trotz Einschränkung des Essens, Rückenschmerzen und ein Ziehen in der Kreuzgegend; seit dieser Zeit auch Müdigkeit, allgemeine körperliche Schwäche und Nachlassen der Potenz bei unveränderter Libido. Seit 1 1/2 Jahren sah er Gegenstände wie durch einen Schleier.
Bei der Untersuchung zeigte der 164 cm große, 74 kg schwere Patient vorzeitig gealtertes Aussehen, blaurotes Gesicht ohne Facies lunata, Adipositas des Stammes, Rundrücken, breit ausladendes Abdomen sowie breite, blaurote Striae am Leib und an den Flanken. Allgemeine Atonie und ausgeprägter Muskelschwund der Extremitäten, Akne am Rücken, prätibiale Ödeme.
RR 170/105 mmHg und ein linksverbreitertes Herz. Röntgenologisch Entkalkung des knöchernen Thorax mit multiplen, alten Rippenfrakturen, im Bereich der WS strähnige Osteoporose sowie starke Entkalkung mit bereits mehrfacher Zusammensinterung der Wirbelkörper (2. - 7. BWK), fleckige Entkalkung des Schädels und nur angedeutet erkennbare Sella.
Ophthalmologische Untersuchung unauffällig. Steroiddiabetes mit Nüchternblutzucker 248 mg% (Rastinon 3 g/d und Diät).
Während des stationären Aufenthaltes Venenthrombose am linken Oberschenkel und Abgang eines Uretersteins.

Am 16.7.1959 Exstirpation der linken NN. Die histologische Untersuchung der 10 g schweren NN ergab eine NNR-Hyperplasie. Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Leichter

Blutdruckrückgang auf 150/100 mmHg. Der Patient wurde bei Wohlbefinden nach Hause entlassen.

Am 15.8.1959 wurde er wegen heftigster, vor 3 Tagen plötzlich aufgetretener, rechtsseitiger Oberbauchbeschwerden, Erbrechen und Singultus, eingewiesen. Bei der Aufnahme bestand das Bild einer akuten Cholecystitis mit begleitendem funktionellem paralytischem Ileus, Trommelbauch ohne Geräusche, nicht konstant lokalisierbaren Schmerzen im rechten Oberbauch. Am gleichen Tag schwerer Kreislaufkollaps, der nur mit hohen Dosen Arterenol und Hostacortin beherrscht werden konnte.
Bei der am 17.8.1959 durchgeführten Notfallaparotomie kam es zum akuten Herz- und Kreislaufversagen.

Die Autopsie ergab als Todesursache diffuse gallige Peritonitis, als Grundleiden basophiles Adenom des HVL, Steinverschluß des Ductus choledochus durch einen fast haselnußgroßen Gallenstein. Perforation des Gallenblasenhalses, außerdem chronische Pankreatitis und Pankreasfibrose, beidseits kräftiges, dilatiertes Herz.

Der 17-jährige Patient E.Ba. wurde im Mai 1970 zur Abklärung seines Kleinwuchses in die Med. Poliklinik eingewiesen. Seit dem 13. Lebensjahr bestand bei ihm ein Wachstumsstillstand. Nach Fortabolgabe im Jahre 1966 trat nur eine Gewichtszunahme, jedoch kein Längenwachstum ein. Seit einem halben Jahr bemerkte er eine Polyurie, vermehrtes Durstgefühl, Kopfschmerzen und verschwommenes Sehen.
Bei dem 146 cm (Unterlänge 70, Oberlänge 76 cm) großen, 45 kg schweren Patienten bestanden eine mäßige Stammadipositas, Atrophie der Extremitätenmuskulatur, Vollmondgesicht mit angedeuteter Facies rubra, Büffelnacken und eine faustgroße, diffuse Struma; breite, blaurote Striae an Ober- und Unterschenkeln, Hämatome an beiden Unterschenkeln sowie positiver Rumpel-Leede, spärliche Pubes- und Axillabehaarung, kein Bartwuchs, nicht tastbare Prostata, außerdem depressive Stimmungslage.
RR 160/90 mmHg, im Ekg keine Veränderungen. Röntgenologisch Retardierung des Knochenalters um 3 - 4 Jahre, ausgeprägte Osteoporose im Bereich der Schädelbasis und sämtlicher WK mit keilförmiger Höhenminderung, vor allem im oberen BWS-Bereich, normal große Sella. Regelrechter ophthalmologischer Befund. Diabetische Stoffwechsellage.

Am 25.6.1970 wurde die linke NN entfernt (7,8 g schwer). Die histologische Untersuchung ergab einen regelrechten Schichtenaufbau, eine insgesamt verbreiterte Rinde mit mehreren Rindenadenomen, deren Zellen dem Typ der Z. fasciculata entsprachen.
Ein halbes Jahr nach der Operation war eine Längenzunahme von 5 cm sowie eine leichte Rückbildung des Büffelnackens, Vollmondgesichts und der Hämatome festzustellen. Eine hämorrhagische Diathese und diabetische Stoffwechsellage waren nicht mehr nachweisbar. Der Blutdruck hatte sich

normalisiert (130/90 mmHg). Auffallend war jetzt eine frische, zugewandte Wesensart. Röntgenologisch bestand eine unverändert starke Osteoporose. Aufgrund des noch etwas erhöhten Plasmacortisols wurde eine Behandlung mit Serpasil, Phenaemaletten und Metopiron eingeleitet.
Unter dieser Behandlung war er in den folgenden 1 1/2 Jahren 4 cm gewachsen.
155 cm großer, etwas rotgesichtiger junger Mann, Akne im Bereich der Stirn, kräftige Muskulatur, normale Pubes- und Axillabehaarung, jedoch spärlicher Bartwuchs; Prostata tastbar, von der Größe eines Markstückes. Ekg-Befund, ophthalmologische Untersuchung sowie Sellabefund regelrecht. Röntgenologisch wurden einige Wirbelkörperrandleisten sowie eine fischwirbelartige Deformierung einiger WK in der BWS und LWS festgestellt.

Im Mai 1976 wurde der Patient zu einer stationären Durchuntersuchung aufgenommen. Er war in den letzten Jahren beschwerdefrei, gut leistungsfähig und fühlte sich wohl.
Die klinische Untersuchung des jetzt 23-jährigen, 159 cm großen und 49 kg schweren Patienten ergab Akne im Gesicht und an der hinteren Schweißrinne, spärlicher Bartwuchs (Rasur alle 3 Tage), weibliche Sekundärbehaarung; keine frischen Striae; einzelne Hämatome an den Unterschenkeln, negativer Rumpel-Leede. Äußeres Genitale und Prostata altersentsprechend unauffällig.
RR 130/80 mmHg, unauffälliges Ekg. Ulna- und Radiusepiphysenfuge fast, alle übrigen Epiphysenfugen vollständig verschlossen. Die Schädel- und Sellaaufnahmen sowie die ophthalmologische Untersuchung ergaben keine pathologischen Veränderungen.

Die 33-jährige Patientin W.No. bemerkte 2 Jahre vor ihrer Aufnahme im Januar 1972 eine allmählich zunehmende Schwäche in der Muskulatur, Abgeschlagenheit und Müdigkeit; Abgang von Nierensteinen. Vor einem Jahr entwickelte sich eine subkutane Dermoidfistel; seither fiel ihr auch ein rundlicheres, gerötetes Gesicht sowie ein mäßiger Bartwuchs, eine Neigung zu Akne und Hämatombildung auf, außerdem seit einem Vierteljahr unregelmäßige Periode.
Bei der Untersuchung der 161 cm großen, 65 kg schweren Patientin fand sich eine mäßige Adipositas mit Bevorzugung des Stammes, ein rundes, gerötetes Gesicht, eine Atrophie der Extremitätenmuskulatur sowie Akne im Stirn- und vorderen Thoraxbereich und Hirsutismus im Oberlippen- und Wangenbereich.
Der Blutdruck war mit 150/105 mmHg leicht erhöht, das Ekg unauffällig. Röntgenologisch bestand Hinweis auf Osteoporose der WS. Die Schädelaufnahmen zeigten eine regelrecht konfigurierte Sella. Eine pathologische Glukosetoleranz wurde nicht festgestellt, lediglich ein Harnwegsinfekt.

Aufgrund der Nierenvenenkatheteruntersuchung, die auf der rechten Seite einen zwanzigfach höheren Steroidgehalt als auf der linken ergab, wurde ein rechtsseitiges NNR-Adenom

angenommen und am 17.2.1972 die rechte NN exstirpiert. Die histologische Untersuchung der deutlich vergrößerten NN ergab eine teils diffuse, teils kleinadenomatöse NNR-Hyperplasie. Bei dem gleichzeitig entnommenen Nierengewebe wurde eine chronisch rezidivierende und teilweise vernarbende, interstitielle Nephritis (Pyelonephritis) festgestellt. Die Patientin wurde in gutem Zustand entlassen; seither kam sie zu keiner Kontrolluntersuchung mehr in die Med. Poliklinik.

10.2. Patienten mit NNR-Adenom, bei denen eine einseitige Adrenalektomie durchgeführt wurde

Die 49-jährige Patientin E.Sp. wurde im April 1959 in die Med. Poliklinik eingewiesen zur Abklärung ihrer Beschwerden. Seit 2 Jahren Oligomenorrhoe, außerdem Gewichtszunahme, Vollerwerden des Gesichts, Müdigkeit und Adynamie. Vor einem Jahr wurde eine Blutdruckerhöhung und ein kleines Myom festgestellt. Seither Druck über den Augen, verschwommenes Sehen und zunehmende Schwäche in den Beinen.
Klinisch fanden sich ein gerötetes und gedunsenes Gesicht, kräftiger Fettansatz im Nacken, leicht geblähtes Abdomen, kontrastierend zur Adipositas des Stammes grazile muskelschwache Extremitäten, Cutis marmorata und vereinzelt kleinere Hämatome, positiver Rumpel-Leede. Keine Striae. Leichte Barba, verstärkte Lanugobehaarung im Wangenbereich.
RR 205/110 mmHg. Herz nach links verbreitert, insgesamt vergrößert, im Ekg abgeflachtes T als Ausdruck einer geringfügig bis mäßig stark ausgeprägten linksseitigen Kammerschädigung. Diffuser Klopfschmerz der BWS. Röntgenologisch Osteoporose der BWS, außerdem vereinzelte spondylotische Randzacken. Die Sellaspezialaufnahme zeigte flache, kleine Sella mit deutlich entkalktem Dorsum sellae. Bei der augenklinischen Untersuchung sklerotische und hypertonische Fundusveränderungen, keine Gesichtsfeldausfälle. Steroiddiabetes mit Nüchternblutzucker von 129 mg% und Zuckerausscheidung von 6 g/d.
Die präsakrale Luftfüllung ergab ein hühnereigroßes tumorhaftes Gebilde in der Gegend der linken NN.

Am 29.9.1959 erfolgte die Exstirpation eines Tumors der linken NN. 14 g schwerer, 5 x 4 x 1 cm großer, goldgelber, kompakter Tumorknoten, bei dem es sich histologisch um ein NNR-Adenom handelte. Die Neubildung war aus großen Zellen mit vakuolisiertem Cytoplasma zusammengesetzt, die in ihrer Struktur der Z. fasciculata entsprach.
Postoperativ trat eine temporäre NNR-Insuffizienz der rechten NN auf - immer wieder auftretende Schwindelerscheinungen, allgemeine Körperschwäche, Appetitlosigkeit und Übelkeit.
Bis nahezu 2 Jahre nach der Operation gab man neben Cortison immer wieder ACTH.
Schließlich wurde nur noch Cortison in kleinen eben zur Lebenserhaltung ausreichenden Dosen gegeben.

Ein halbes Jahr später fühlte sich die Patientin besser. Die bisher atrophische rechte NN war zumindest zum Teil wieder funktionsfähig, wie auch der ACTH-Test zeigte. Seit der Operation war eine vollkommene Rückbildung der schweren Krankheitserscheinungen eingetreten. Bei zunehmender Kräftigung der Muskulatur zeigte sich bei der Patientin keinerlei pathologischer Fettansatz mehr, das Gesicht war nicht mehr gedunsen, der Hirsutismus völlig verschwunden. Der Blutdruck war normal. Die Herzverbreiterung ließ sich nicht mehr feststellen, die geringe bis mäßig stark ausgeprägte linksseitige Kammerschädigung war unverändert elektrokardiographisch nachweisbar. Der Zuckerstoffwechsel war wieder normalisiert. Die Patientin fühlte sich ohne tägliche Cortisondosis von 12,5 mg schlapp.
Von 1964 bis zum Erreichen der Altersgrenze 1970 war die Patientin halbtags berufstätig und fühlte sich dabei wohl.

1971 klagte sie, wie auch schon bei früheren Kontrolluntersuchungen über heftige Rückenschmerzen, die Ausdruck der osteoporotischen Veränderungen der BWS und LWS waren. Kein Klopfschmerz der WS.
Bei der letzten Kontrolluntersuchung im Oktober 1973 waren keine Zeichen einer NNR-Insuffizienz nach mehrmonatigem Absetzen der schon seit Jahren täglich eingenommenen Cortisondosis von 12,5 mg festzustellen, eher etwas hypertone Blutdruckwerte von 170/90 mmHg. Die Patientin fühlte sich wohl bis auf starke Rückenschmerzen, die seit einem halben Jahr mit Deka-Durabolin behandelt wurden.
Im Dezember 1973 wurde die Patientin nach einem Verkehrsunfall im schweren Schockzustand in ein auswärtiges Krankenhaus eingeliefert, wo sie wenige Stunden später an den Folgen eines Polytraumas starb.
Eine Sektion wurde nicht durchgeführt.

Die 20-jährige Patientin E.Se. wurde im März 1966 in die Med. Poliklinik aufgenommen. - Seit einem Jahr bemerkte die Patientin zunehmend starke Schmerzen im Bereich des Schultergürtels, sekundäre Amenorrhoe, Gewichtszunahme trotz Einhalten einer kalorienarmen Diät, Vollerwerden des Gesichts, Fettansatz am Nacken, Neigung zu Hämatomen und Petechien, Druck in der Stirn und über den Augen, geschwollene Augenlider, außerdem leichte Ermüdbarkeit und Konzentrationsschwäche, manchmal verschwommenes Sehen wie durch einen Schleier.
Klinisch fand sich bei der 157 cm großen, 58 kg schweren Patientin mit 'Froschgesicht' ein Büffelnacken, Rundrücken, rötlich livide Verfärbung des Gesichts und der Extremitäten, angedeutete Stammfettsucht, etwas reduzierte Muskulatur, alte und frische Striae an Axillen, positiver Rumpel-Leede, beträchtlicher Bartwuchs an Oberlippe sowie erheblich vermehrte Behaarung in der Schultergegend.
RR 140/90 mmHg, im Ekg keine auswertbaren Veränderungen. Osteoporose im Bereich der BWS mit Keilwirbelbildung an mehreren Brustwirbelkörpern, besonders im Bereich des Scheitelpunktes der Krümmung der BWS-Kyphose; Sella nach Form und

Größe unauffällig bei deutlicher Atrophie des Dorsum sellae. Augenklinische Untersuchung unauffällig. Im Retropneumoperitoneum konnte eine 4 x 4 cm große, rundliche Verschattung oberhalb der linken Niere dargestellt werden.

Am 24.5.1966 wurde ein gut abgrenzbarer, grünwalnußgroßer Tumor der linken NN einschließlich eines Teils der nicht veränderten NNR reseziert. Histologisch handelte es sich um ein großes NNR-Adenom.

5 Monate nach der Operation waren keine Cushing-Züge mehr festzustellen; der Fettansatz im Nackenbereich und der Hirsutismus waren verschwunden, das Gesicht schlank und die Extremitätenmuskulatur kräftiger. RR 115/75 mmHg. Die Patientin klagte lediglich über Rückenschmerzen, die auf die Osteoporose mit deutlicher Höhenminderung von D10 und D11 zurückzuführen waren.
Die Periode stellte sich einen Monat nach der Operation wieder regelmäßig ein. Die gynäkologische Untersuchung ergab normale Ovarialfunktion mit verlängertem Periodenintervall.
Bei einer Kontrolluntersuchung im Juli 1967 bestand eine Frühschwangerschaft. - Die Patientin fühlte sich wohl, die Rückenschmerzen hatten sich deutlich gebessert.

9 Jahre später, im April 1976, kam die Patientin wieder zu einer stationären Durchuntersuchung. - Die Schwangerschaft 1968 verlief ohne Komplikationen; die Geburt erfolgte durch Vakuumextraktion wegen sekundärer Wehenschwäche. Von 1968 bis vor einem halben Jahr nahm sie Ovulationshemmer ein, dabei regelmäßige Periode. Seit 3 Jahren bestanden wieder vermehrte Rückenschmerzen, vor allem beim Sitzen und Bücken, seit einem halben Jahr vermehrte Müdigkeit.
Klinisch zeigte die 58 kg schwere Patientin eine leicht betonte Stamm- und Hüftadipositas, spärliche Barba und geringe Lanugo der Wangen. RR 135/70 mmHg. Herz nicht verbreitert, Ekg unauffällig. Diffuser Klopfschmerz am BWS/LWS-Übergang. Bei Röntgenaufnahmen der BWS osteoporotische Veränderungen mit angedeuteter Fischwirbelbildung, Keilwirbel D8 und Deckplatteneinbruch D12. Röntgenaufnahmen des Schädels waren unauffällig.

Die 27-jährige Patientin C.Mö. wurde im Februar 1967 in die Med. Poliklinik eingewiesen. Nach der letzten Schwangerschaft vor 14 Monaten Gewichtszunahme von 15 kg, Müdigkeit und Schlappheit. Zu den Schwangerschaftsstriae am Abdomen traten neue Striae, seit 3 Monaten auch an den Oberarmen Striae; gleichzeitig zunehmender Bartwuchs und Auftreten von Schmierblutungen alle 14 Tage. Sie klagte über verminderte Leistungsfähigkeit, Stirnkopfschmerzen, Schmerzen in Knie- und Knöchelgelenken, außerdem über rezidivierende Nierensteinkoliken mit Steinabgängen (Ca-P-Steine).
Bei der 152 cm großen, 74 kg schweren Patientin fanden sich eine überwiegende Stammfettsucht, kräftige Muskulatur, breite, rote Striae im Bereich der Axillen, des Unterbauches

und in den proximalen Anteilen der Oberarme und Unterschenkel, Purpura an den Armen, Vollmondgesicht, Fettpolster im Nacken, vermehrte Bartbehaarung, periorbitale, prätibiale und malleoläre Ödeme mäßigen Ausmaßes.
RR 140/80 mmHg. Im Ekg Zeichen vermehrter Rechtsherzbelastung und Erregungsrückbildungsstörungen geringen Grades wie bei Außenschichtschädigung. Druck- und Klopfschmerzhaftigkeit der LWS, jedoch röntgenologisch keine Osteoporose. Sella nicht erweitert. Ophthalmologische und gynäkologische Untersuchung unauffällig. Keine diabetische Stoffwechsellage. Im Retropneumoperitoneum runde Verschattung rechts suprarenal.

Am 13.4.1967 Exstirpation eines tischtennisballgroßen Tumors der linken NN (4,5 x 5,0 x 3,5 cm). Gewicht: 42 g. Histologische Diagnose des gelben Gewebsknotens, der auf der Schnittfläche eine braunrote, landkartenförmige Fleckung aufwies: gemischtzelliges NNR-Adenom, Nebennierengewebe vom Typ des Rindengewebes, knotiger Aufbau, nirgendwo fanden sich normal strukturierte NNR-Anteile.
Einen Monat nach der Operation hatte sich die durch das NNR-Adenom unterdrückte Funktion des gesunden NNR-Gewebes so gut erholt, daß keine weitere Substitution mit Cortison und Percorten mehr nötig war.
Die Cushing-Symptome bildeten sich zurück. RR 115/80 mmHg. Die Patientin fühlte sich wohl und konnte ihren Haushalt ohne Mühe versorgen.

Erst 3 Jahre später, im März 1970, kam sie wieder zur Kontrolluntersuchung. - 1968 Frühgeburt mens V, danach Tubenligatur; Periode regelmäßig. Seit der Operation Gewichtsabnahme von 22 kg. - 52 kg schwere Patientin; RR 110/75 mmHg, Klopfschmerzhaftigkeit beider Nierenlager; sonst kein pathologischer Befund.

Im Februar 1976 wurde die Patientin zur stationären Durchuntersuchung aufgenommen. Seit einem halben Jahr traten vermehrte Müdigkeit, Schläfenkopfschmerzen, Konzentrationsschwäche und orthostatische Beschwerden auf, außerdem häufig Nierensteinabgänge.
Klinisch zeigte die 51 kg schwere Patientin eine leichte Akne am Stamm, spärliche Behaarung an Oberlippe und Wangen, Struma diffusa. RR 110/70 mmHg, Kreislaufprüfung nach Schellong ergab hypotone Werte. Im Ekg linkspräkordiale Repolarisationsstörungen. Nierenlager beidseits erheblich druckschmerzhaft. LWS klopfempfindlich. Thorax, LWS und Schädel röntgenologisch unauffällig. Rezidivierende Nephrolithiasis. Unter Ca-P-Bilanzdiät keine Hypercalciurie.

Die 51-jährige Patientin C.Mo. wurde im Oktober 1971 in die Med. Poliklinik aufgenommen. - Im Anschluß an die 5. Geburt vor 13 Jahren bemerkte sie eine allmähliche Gewichtszunahme von 25 kg, Schlappheit und zunehmende Kraftlosigkeit in den dünner werdenden Armen; seit 6 Jahren Menopause, seither rasche körperliche Ermüdbarkeit und Leistungsminderung;

seit 3 Jahren war ein Diabetes mellitus bekannt, zur gleichen Zeit Auftreten einer vermehrten Rötung des Gesichts, Schwindelgefühl, Ohrensausen, Kopfdruck sowie bei stärkerer Anstrengung Engegefühl und Schmerzen im Bereich des Herzens. Vor 2 Jahren apoplektischer Insult mit vorwiegend linksseitiger Symptomatik. In den letzten Wochen häufig Flimmern vor den Augen, allgemeine Mattigkeit und Antriebslosigkeit. Klinisch fand sich bei der stark vorgealterten, 166 cm großen und 88 kg schweren Patientin eine ausgeprägte Stammfettsucht mit bleistiftdicken, lividen Striae distensae im Bereich des Unterbauches beidseits, kontrastierend dazu muskelschwache Extremitäten mit Minderung der groben Kraft, Büffelnacken, Vollmondgesicht mit Rubeosis faciei, livide Verfärbung der Lippen und Akren, spärliche Behaarung und vermehrte Kyphose der BWS. Neben Belastungsdyspnoe Stauungsödeme im Bereich beider Unterschenkel.
RR 190/140 mmHg, linkskonfiguriertes Herz, im Ekg Linkstyp mit vereinzelt supraventrikulären Extrasytolen. Röntgenologisch deutliche Osteoporose der BWS mit mäßiger Spondylosis deformans sowie keilförmige Deformierung des 8. BWK im Scheitelpunkt der Kyphose. Die Sellaspezialaufnahme zeigte normal große, glatt berandete Sella ohne Anhalt für tumorbedingte Destruktion. Diabetes mellitus; unter Diabetesdiät von 180 KH und einer Tablette Euglucon lagen die Blutzuckertagesprofile zwischen 70 - 150 mg%.

Am 26.10.1971 wurde die linke NN entfernt (4 x 1 x 0,5 cm). Die histologische Diagnose lautete: Multiple kleine NNR-Adenome bei leichter Atrophie des tumorfreien Rindengewebes. Bei dem gleichzeitig entnommenen Nierenrindengewebe wurde eine leichte herdförmige interstitielle Fibrose festgestellt.
Am zweiten postoperativen Tag kam es zu Herzrhythmusstörungen und schließlich zum Herzstillstand.

Die Sektion ergab ein walnußgroßes Adenom der rechten NNR und Dilatation beider Ventrikel, rechts stärker als links. Herdförmige, vorwiegend lymphoplasmazelluläre Myokarditis. Schweres akutes Lungenödem. Frischer Embolus im Pulmonalarterienast der linken Lunge, schwere Fettembolie beider Lungen. Akute Stauungen in sämtlichen inneren Organen. Mäßig schwere Arteriosklerose der Aorta.

10.3. Patientin mit NNR-Carcinom, bei der eine einseitige Adrenalektomie durchgeführt wurde

Die 53-jährige Patientin H.Kl. wurde im Januar 1967 in die Med. Poliklinik eingewiesen. - Seit etwa 2 Monaten waren der Patientin leichte Unterschenkelödeme und ein Bartwuchs aufgefallen, außerdem klagte sie über einen deutlichen Leistungsabfall.
Bei der Untersuchung der muskulös-adipösen, 166 cm großen und 78 kg schweren Patientin mit ausgeprägt viriler Körperbehaarung fanden sich angedeutete Geheimratsecken und prä-

tibiale Ödeme. Im linken Oberbauch war eine kindskopfgroße, derbe, nicht druckschmerzhafte Resistenz zu tasten.
RR 140/90 mmHg, unauffälliges Ekg. Steroiddiabetes (1 g Rastinon). Im Röntgenbild hochgradige Verdrängung des Magens um über Handbreite ventralwärts.

Am 1.2.1967 Entfernung eines linksseitigen, großen, retroperitoneal gelegenen Tumors (1800 g). Der histologische Befund ergab ein in ausgedehnten Bezirken nekrotisches NNR-Carcinom.
Da die Patientin eine Strahlenbehandlung ablehnte, wurde sie cytostatisch mit Endoxan (2 x 1 Tabl.) behandelt.

Bei der Nachuntersuchung 2 1/2 Jahre nach der Operation fühlte sich die Patientin wohl. - Es fanden sich keine Ödeme, lediglich noch ein leicht gerötetes Gesicht.
RR 170/90 mmHg, im Ekg Koronarsklerose mit gesenktem ST in I, II, aVL und V4 und V6; leichte T-Abflachung in V5 und V6. Für ein Tumorrezidiv ließ sich kein Anhalt gewinnen.

Im November 1972 klagte sie über starke, ihren Ausgang vom Kreuz nehmende, über beide Gesäßhälften verlaufende und in die Oberschenkel einstrahlende Schmerzen.
Die Patientin befand sich in schlechtem Allgemeinzustand, gebeugte Haltung, starre Mimik, Belastungsdyspnoe, keine Ödeme, LWS klopfempfindlich, hypaesthetische Zonen der Versorgungsgebiete der Nerven des lumbosakralen Übergangs (L5 - S2). Röntgenologisch und im Knochenszintigramm noch kein Hinweis auf Metastasen.

Im März 1973 wurde die Patientin, die über stärkste Rückenschmerzen klagte, in ihrem Heimatkrankenhaus aufgenommen. Sie konnte sich ohne Unterstützung nicht fortbewegen. Gesamte LWS klopfschmerzhaft, Gesäßhälften spontan- und druckschmerzhaft, am linken Bein Einschränkung der Innenrotation, Lasêgue beidseits positiv, beidseits normales Reflexverhalten. In Schichtaufnahmen wurden Metastasen im 5. LWK und im Os Sacrum festgestellt.

1 1/2 Jahre später erneute Aufnahme wegen heftigster Schmerzen. - Druckschmerzhaftigkeit im gesamten Bereich beider Oberschenkel. Schwer auslösbare Reflexe an den unteren Extremitäten. In LWS- und Beckenaufnahmen wurde ein destruierender Prozeß im oberen Bereich des ganzen Kreuzbeines und am 5. LWK nachgewiesen. Im Thorax kein Hinweis auf Metastasen.

Seit Dezember 1975 schlaffe Parese beider Beine, zunehmende Kachexie bei geistiger Klarheit.
Die Patientin verstarb am 28.3.1976.

IV. D I S K U S S I O N

1. Geschlechtsverteilung, Erkrankungsalter und histologische Diagnose

Das Cushing-Syndrom tritt bevorzugt bei Frauen auf.
Ein deutliches Überwiegen des weiblichen Geschlechts mit 9 : 1 wird von Ross et al. (1966) und Glenn et al. (1972) beschrieben, während Welbourn (1969), Bennett et al. (1972), Linfoot et al. (1970), Paulet et al. (1969) und Scott et al. (1962) bei ihren Patienten ein Geschlechtsverhältnis von nur 2 : 1 fanden.
Die Aufschlüsselung unserer Fälle ergab ähnlich wie in den Statistiken von Flury et al. (1971), Soffer et al. (1961), Plotz et al. (1952), Mjølnerød et al. (1974) und Geyer et al. (1971) eine Geschlechtsverteilung von 5 : 1.

Das Cushing-Syndrom tritt überwiegend zwischen dem 3. und 4. Lebensjahrzehnt auf mit einem Häufigkeitsgipfel in der 4. Lebensdekade (Kohli et al., 1974; Ross et al., 1966; Paulet et al., 1969; Plotz et al., 1952).
Bei unseren Patienten lag der Häufigkeitsgipfel ebenfalls zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr. Allerdings beobachteten wir wie Welbourn (1969) auch noch ein gehäuftes Auftreten der Erkrankung im 5. Lebensjahrzehnt.

In der Literatur wird von Patientinnen berichtet, bei denen das Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen im Anschluß an eine Geburt beobachtet wurde (Linfoot et al., 1970; Ross et al., 1966; Ennuyer et al., 1969). Eine Patientin entwickelte in Zusammenhang mit der zweiten Schwangerschaft ein Rezidiv (Fehér et al., 1965).
Bei 9 unserer Patientinnen manifestierten sich die ersten Krankheitssymptome nach einer Schwangerschaft.

Das freie Cortisol ist beim Cushing-Syndrom erhöht (Doe et al., 1960) und für dessen Entwicklung ist die Erhöhung des nicht gebundenen Cortisols unter verstärkter ACTH-Einwirkung

ursächlich verantwortlich (Murray, 1967). Nach langfristiger Östrogenverabreichung wurde in Tierversuchen eine Funktionssteigerung der NNR infolge vermehrter ACTH-Produktion nachgewiesen (Piroth, 1966). Nach Ovulationshemmern wurde eine Erhöhung der Cortisolbindungskapazität mit einem nachfolgenden Anstieg des Plasmacortisols gefunden (Layne et al., 1962; Sandberg et al., 1959; Göbel, 1970). Die Erhöhung des Plasmacortisolspiegels, die nach Einnahme von Ovulationshemmern zu beobachten ist, wird nach O'Connell et al. (1969), Doe et al. (1960) und Peterson et al. (1960) dem Anstieg des bundenen und des freien Cortisols zugeschrieben.
Bei einer unserer Patientinnen (J.Fr.) entwickelte sich möglicherweise während der Einnahme eines Ovulationshemmers ein selbständiges Cushing-Syndrom, bei E.Fr. ein Rezidiv.

Vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Operation verstrichen bei Perrin et al. (1967) durchschnittlich 3,6 Jahre mit Schwankungen von 6 Monaten bis 11 Jahren.
Die Symptome bestanden bei unseren Patienten mit NNR-Hyperplasie im Durchschnitt 4,6 Jahre und bei denen mit NNR-Adenom 1,3 Jahre ohne Einbeziehung der ungewöhnlich langen Symptomendauer bei Patientin C.Mo..

Als Ursache des Cushing-Syndroms ergab die histologische Untersuchung eine NNR-Hyperplasie in 84 %, ein NNR-Adenom in 13 % und ein NNR-Carcinom in 3 % der Fälle. Dies entspricht der von anderen Autoren gefundenen Verteilung (Ross et al., 1966; Mjølnerød et al., 1974; Bricaire et al., 1972; Morrow et al., 1973; Scott et al., 1962). In sämtlichen Statistiken wurden die paraneoplastischen ektopischen Cushing-Syndrome nicht berücksichtigt. Bei einigen Autoren war der Anteil an NNR-Adenomen beträchtlich höher (Pridgen et al., 1973; Glenn et al., 1972; Rosdy et al., 1973; Fehér et al., 1965) als bei unserem Krankengut. Bei Soffer et al. (1961) und Orth et al. (1971) waren NNR-Adenome und -Carcinome häufiger die Ursache als bei unseren Patienten.

2. Anamnestische, klinische und laborchemische Befunde

Über 50 % unserer Patienten wiesen die von Labhart (1971) als die 7 Kardinalsymptome des M. Cushing genannten Veränderungen - nämlich Vollmondgesicht mit Plethora, Stammfettsucht, verminderte Glukosetoleranz, Hypertonie, Osteoporose, Amenorrhoe/Hypogonadismus und Striae rubrae - auf.

Klinische Befunde und Laboruntersuchungen ohne die Steroidbestimmungen bei 31 Cushing-Patienten im Vergleich mit Resultaten anderer Autoren

	Med. Poli 31 Fälle	Flury 43 F.	Ross 50 F.	Soffer 50 F.
	%	%	%	%
Stammfettsucht	97	95	94	86
Vollmondgesicht	94	97	80	92
Hirsutismus	92	60	82	84
Osteoporose	90	56	46	56
Muskelschwäche	84	74	58	58
Glukoseintoleranz	84	86	24	84
Büffelhöcker	81	44	-	34
Hypertonie	74	86	72	88
Striae	74	60	52	50
Amenorrhoe	53	51	76	72
Hämorrhagische Diathese	52	42	36	68
Ödeme	48	44	18	66
Akne	45	51	82	-
Alkalose	37	7	8	75
Nephrolithiasis	32	-	16	20
Polyglobulie	30	16	2	16
Psychische Alteration	6	72	20	40
Cholelithiasis	6	-	10	20

Wie die tabellarische Übersicht zeigt, stimmen die klinischen Befunde unserer 31 Patienten bezüglich der Häufigkeit des Auftretens mit den Statistiken von Soffer et al. (1961), Ross et al. (1966) und Flury et al. (1971) überein.

Auffallend ist aber das häufige Auftreten einer Osteoporose bei unseren Patienten. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß die 3 anderen Autoren strengere Maßstäbe für die Diagnose Osteoporose angelegt haben wie Wirbelzusammensinterungen, Kompressionsfrakturen oder den histologischen Nachweis in einem intraoperativ gewonnenen Rippenexzisat. Auch Perrin et al. (1967) fanden nur bei der Hälfte ihrer Patienten eine Osteoporose.

Der niedrige Anteil von Patienten mit einer diabetischen Stoffwechsellage in der Ross'schen Statistik von nur 24 % ist dadurch bedingt, daß nur Angaben über erhöhte Nüchternblutzuckerwerte, nicht aber Glukosetoleranzteste vorliegen. Auch Mason et al. (1958) fanden bei ihren Patienten einen sehr hohen Anteil mit einer pathologischen Glukosetoleranz.

Für das häufige Auftreten von Alkalose in 75 % der Fälle von Soffer haben wir keine Erklärung.
Eine leichte Polyglobulie beobachteten wir bei 20 % unserer Patienten, eine Polyglobulie nach den von Flury zugrundegelegten Kriterien jedoch nur bei 10 % der Patienten.

Der sehr hohe Anteil von Patienten mit einer psychischen Alteration bei Flury ist darauf zurückzuführen, daß er Patienten, die eine Wesensänderung mit wechselhaften Verstimmungen und verminderter Antriebshaftigkeit zeigen, als psychisch verändert bezeichnet.
Die meisten unserer Patienten wiesen diese Veränderungen ebenfalls auf. Eine psychische Veränderung im Sinne des von Bleuler (1975) beschriebenen endokrinen Psychosyndroms wurde bei uns diagnostiziert, wenn sich auf diese dauernde Wesensänderung eine echte Psychose, allerdings mehr episodischen Charakters aufgepfropft hatte (Bleuler, 1975). Schwere Psychosen beobachtete auch Mason (1971) bei seinen Patienten.

Einen Hirsutismus fanden Fehér et al. (1965) wie wir bei 92 % ihrer Patientinnen, während nur 25 % der von Torrance

et al. (1972) untersuchten Patientinnen eine vermehrte Behaarung aufwiesen.

Eine Hypertonie war bei Perrin et al. (1967) und bei unseren Patienten in 25 % der Fälle mit Augenhintergrundveränderungen vergesellschaftet.
Soffer et al. (1961) konnten bei 20 von 23 Patienten, die über Kopfschmerzen klagten, einen erhöhten Blutdruck feststellen. Außerdem fanden sie bei Patienten mit stärkeren Kopfschmerzen einen höheren Blutdruck.
Bei uns klagten sowohl normotone als auch hypertone Patienten über Kopfschmerzen. Wir konnten im Gegensatz zu Soffer auch keine Relation zwischen der Stärke der Kopfschmerzen und der Schwere der Hypertonie nachweisen.

Bei Kindern mit einem Hypercortisolismus ist das verminderte Längenwachstum ein auffälliges Charakteristikum (Paulet et al., 1969; McArthur et al., 1972).
Einen Wachstumsstillstand zeigte Patient E.Ba. als erstes Cushing-Symptom.

Einen leichten Exophthalmus und Lidschwellungen beobachteten auch Ross et al. (1966) bei einigen ihrer Patienten wie auch wir.

3. Steroiduntersuchungen

3.1. Plasmacortisol

Da das Cortisol im Plasma nur in ganz geringer Menge in metabolisierter Form vorliegt, entspricht die Bestimmung der Plasmacorticosteroide weitgehend dem Gehalt an Cortisol (Doe et al., 1960).
Normalerweise ist das Plasmacortisol morgens höher als nachmittags. Diese Tagesschwankungen sind beim Cushing-Syndrom relativ früh aufgehoben oder sogar umgekehrt, während der absolute Plasmacortisolspiegel nicht erhöht zu sein braucht (Flury et al., 1971; Mjølnerød et al., 1974; Paulet et al.,

1969; Bennett et al., 1972; Ross et al., 1966).
Horwith et al. (1960) fanden bei 11 von 15 Patienten erhöhte, bei den 4 anderen grenzwertig erhöhte Werte. Nicht erhöhte Plasmacortisolwerte bei 1/3 der Patienten beobachteten Nichols et al. (1968), während bei Fischer (1967) alle Fälle erhöhte Plasmacortisolwerte und ein nicht übliches Tagesprofil aufwiesen.
Bei 10 von unseren 18 Patienten mit NNR-Hyperplasie, einem von 3 mit NNR-Adenom und bei der Patientin mit NNR-Carcinom war das Plasmacortisol eindeutig erhöht, während 3 Patienten mit NNR-Hyperplasie und 2 mit NNR-Adenom normale Plasmacortisolwerte aufwiesen.
Bei Patienten mit normal hohen oder mäßig erhöhten Werten waren die Tagesschwankungen nur gering oder sogar ganz aufgehoben. Bei 3 Patienten mit NNR-Hyperplasie und 2 mit NNR-Adenom war die Tagesrhythmik ganz aufgehoben; bei 9 Patienten mit NNR-Hyperplasie mit geringen Schwankungen und bei 2 Patienten mit NNR-Hyperplasie und der Patientin mit NNR-Carcinom war sogar eine inverse Tagesrhythmik nachweisbar. Eine normale Tagesschwankung war bei 2 Patienten mit NNR-Hyperplasie (A.Sch., E.Ba.), die die höchsten Plasmacortisolwerte hatten, vorhanden. Daraus folgt, daß das Vorliegen einer Tagesrhythmik des Plasmacortisolspiegels die Möglichkeit eines Cushing-Syndroms nicht ausschließt (Ekman et al., 1961).

3.2. PSC-Ausscheidung im Urin

Die Ausscheidung der PSC bezeichneten Perrin et al. (1967) als das charakteristische Zeichen des Cushing-Syndroms. Erhöhte PSC fanden Liddle et al. (1960), Linfoot et al. (1970) und Lagerquist et al. (1974) bei allen ihren Patienten. Immerhin 80 % der Patienten wiesen bei Horwith et al. (1960), Scott et al. (1962), Soffer et al. (1961) und Flury et al. (1971) eine vermehrte PSC-Ausscheidung auf.
Wir fanden bei 72 % der Patienten mit NNR-Hyperplasie eine erhöhte, bei 12 % eine im oberen Normbereich liegende PSC-Ausscheidung. Eine normale PSC-Ausscheidung zeigten 16 % der

Patienten mit NNR-Hyperplasie, was mit den Angaben von Nichols et al. (1968) übereinstimmt.
Wir stellten bei 2 von 4 Patienten mit NNR-Adenom, Flury et al. (1971) bei 4 von 6 und Scott et al. (1965) sogar bei allen Patienten mit NNR-Adenom erhöhte PSC fest.

3.3. 17-Keto-Ausscheidung im Urin

Das Ergebnis der 17-Keto-Ausscheidung hat für die Diagnose des Cushing-Syndroms mit bilateraler NNR-Hyperplasie nur eine geringe Bedeutung (Karl, 1964; Ross et al., 1966; Nichols et al., 1968; Paulet et al., 1969). Da etwa 10-50 % des Cortisols zu 17-Keto abgebaut werden, können diese Metaboliten beim Cushing-Syndrom auch erhöht sein. Stark vermehrte 17-Keto lassen an ein NNR-Carcinom denken (Forsham, 1968).
Nur in etwa 50 % der Fälle sind die 17-Keto erhöht (Soffer et al., 1961). Horwith et al. (1960) und Perrin et al. (1967) fanden bei 60 % der Patienten eine mäßige Erhöhung, während Fehér et al. (1965) bei allen Patienten eine gesteigerte 17-Keto-Ausscheidung beobachteten. Bei Nichols et al. (1968) waren die 17-Keto nur bei 3 % der Patienten mit NNR-Hyperplasie erhöht, während bei 69 % der Patienten mit NNR-Adenom eine leichte Erhöhung vorlag.
Die 17-Keto waren bei unseren Patienten ähnlich vermehrt wie die PSC. Wie bei Flury et al. (1971) zeigten 66 % unserer Patienten mit NNR-Hyperplasie eine erhöhte, 15 % eine mäßig erhöhte und 19 % eine im Normbereich liegende 17-Keto-Ausscheidung.
Die Hälfte der Patienten mit NNR-Adenom zeigte vermehrte 17-Keto im Gegensatz zu der normalen 17-Keto-Ausscheidung bei Flury et al. (1971).

Die höchsten Werte der 17-Keto (bis 104 mg/d) wurden bei Patienten mit NNR-Carcinom gefunden (Soffer et al., 1961; Ross et al., 1966; Paulet et al., 1969; Scott et al., 1962; Flury et al., 1971). Heeg (1966) konnte bei 4 von 6 Patienten mit erhöhten 17-Keto ein NNR-Carcinom nachweisen, während

Ernest (1966) 2 Patienten mit NNR-Carcinom mit einer ungewöhnlich niedrigen 17-Keto-Ausscheidung (15 und 18 mg/d) beobachtete.
Unsere Patientin mit NNR-Carcinom (H.Kl.) zeigte zwar mit 29,8 mg/d stark erhöhte 17-Keto, bei A.Sch., E.Fr., M.Fe. und M.Ha. mit NNR-Hyperplasie wurden jedoch höhere 17-Keto festgestellt.

3.4. A C T H - Test

Bei Lagerquist et al. (1974) führte die Applikation von ACTH bei Patienten mit M. Cushing zu einem stärkeren Anstieg der PSC und des Plasmacortisols als bei endokrinologisch Gesunden. Horwith et al. (1960) beobachteten sowohl bei Patienten mit NNR-Hyperplasie als auch bei Patienten mit NNR-Adenom eine erhöhte Ansprechbarkeit auf ACTH.
Für die Differenzierung zwischen NNR-Hyperplasie und NNR-Adenom bzw. -Carcinom hat sich der ACTH-Test bei einigen Autoren bewährt (Kohli et al., 1964; Perrin et al., 1967; Scott et al., 1962).
Bei 2 unserer Patientinnen mit NNR-Hyperplasie (L.Te., M.Bi.) ließ sich ein über dem Normbereich liegender Anstieg des Plasmacortisols erzielen, während bei F.Wo. mit dem Hypophysentumor ein unter der Norm liegender Anstieg zu verzeichnen war. Ebenfalls bei G.Gr. mit dem Hypophysenadenom blieben die PSC fast unbeeinflußt. Der Anstieg bei den übrigen Patienten lag innerhalb der Schwankungsbreite der gesunden Kontrollgruppe (Ernest, 1966).
Aufgrund des ACTH-Testes war bei unseren Patienten keine Differenzierung zwischen NNR-Hyperplasie und NNR-Adenom möglich. Die beiden untersuchten NNR-Adenome reagierten mit einem Anstieg der PSC und des Plasmacortisols, der dem der NNR-Hyperplasien ähnlich war.

3.5. D e x a m e t h a s o n - Test

Pavlatos et al. (1965) stellten nach Gabe von 1 mg Dexamethason in der vorhergehenden Nacht bei Gesunden eine

Hemmung des Plasmacortisols um mehr als 90 % des AW fest, bei Patienten mit M. Cushing dagegen sank das Plasmacortisol nur um 8 % des AW.
Im Gegensatz zu ihren Ergebnissen konnten wir bei 2 von 4 Patienten mit NNR-Hyperplasie eine Hemmung des Plasmacortisols um mehr als 50 % des AW nachweisen.
Mit dem 2 bzw. 3 mg Dexamethason-Test trat bei einem von 6 Patienten mit NNR-Hyperplasie ein Abfall des Plasmacortisols, bei 2 von 11 Patienten mit NNR-Hyperplasie ein Abfall der PSC um mehr als 50 % des AW ein, während bei einer Patientin mit NNR-Adenom nur ein unbedeutendes Absinken zu verzeichnen war.
Mit dem 4 mg Dexamethason-Test wurde bei beiden Patienten mit NNR-Hyperplasie, bei denen ein Test durchgeführt wurde, und mit dem 6 mg Dexamethason-Test sogar bei 5 von 7 Patienten mit NNR-Hyperplasie ein Rückgang des Plasmacortisols um mehr als 50 % des AW erzielt, während die PSC mit 4 mg Dexamethason bei einem von 2 Patienten mit NNR-Hyperplasie, mit 6 mg bei 3 von 6 Patienten mit NNR-Hyperplasie und einem mit NNR-Adenom eindeutig gehemmt wurden.
Mit 8 mg Dexamethason trat ein sicherer Abfall des Plasmacortisols um mindestens 50 % des AW bei 5 von 9 Patienten mit NNR-Hyperplasie, der PSC bei einem von 7 mit NNR-Hyperplasie auf. Dagegen blieb die Cortisol- Ausscheidung bei den Patienten mit NNR-Adenom entsprechend dem autonomen Verhalten völlig unbeeinflußt mit Ausnahme der PSC bei Patientin C.Mo..
Der 8 mg Dexamethason-Test erlaubte bei 5 von 10 Patienten mit NNR-Hyperplasie keine Differenzierung zwischen NNR-Hyperplasie und NNR-Adenom.
In der Literatur wurden ähnliche Fälle mit Versagen des 8 mg Dexamethason-Testes in der Differentialdiagnose des Cushing-Syndroms mitgeteilt (Flury et al., 1971; Ross et al., 1966; Torrance et al., 1972; Lawrence et al., 1967 und Perrin et al., 1967). Bei anderen Autoren dagegen bewährte sich der Dexamethason-Test hervorragend in der Unterscheidung zwischen hypophysärem und adrenalem Cushing-Syndrom (Liddle, 1960; Linfoot et al., 1970; Croughs et al., 1971, und Scott et al., 1962).

3.6. M e t o p i r o n - Test

Mit dem Metopiron-Test wird die Funktion des Hypothalamus-HVL - NNR - Regelkreises überprüft. Das Metopiron, das mit der 11ß-Hydroxylase interferiert, hemmt die Plasmacortisolproduktion. Durch das verminderte Plasmacortisol kommt es bei einem intakten Rückkopplungsmechanismus zu vermehrter ACTH-Ausschüttung. Bei Gesunden und Patienten mit NNR-Hyperplasie wird eine vermehrte PSC-Ausscheidung erwartet, während bei Patienten mit NNR-Adenom oder -Carcinom kein Anstieg zu erwarten ist (Nichols et al., 1968).
Croughs et al. (1971) und Linfoot et al. (1970) beobachteten bei allen Patienten mit NNR-Hyperplasie einen sehr hohen Anstieg der PSC. Desgleichen stellten Scott et al. (1962) bei 13 von 14 und Ross et al. (1966) bei 4 von 5 Patienten mit NNR-Hyperplasie eine beträchtliche Steigerung der PSC-Ausscheidung fest.
Welbourn (1969) und Scott et al. (1962) fanden bei ihren Patienten mit NNR-Adenom und -Carcinom keine Zunahme der PSC.
Linfoot et al. (1970) vertreten die Ansicht, daß der Anstieg nach Metopiron und der Leerwert am geeignetsten sind, das Vorliegen einer NNR-Hyperplasie nachzuweisen. Im Metopiron-Test zeigten ihre 5 Patienten mit NNR-Adenom einen Abfall der PSC-Ausscheidung, während im Dexamethason-Test bei einem der 5 Patienten eine Hemmung auftrat.
Von unseren 8 mit Metopiron untersuchten Patienten mit NNR-Hyperplasie wurde bei 3 ein nur mäßiger, bei 3 ein starker Anstieg der PSC erzielt, während Patient H.Ba., bei dem auch der 8 mg Dexamethason-Test keine Differenzierung zwischen NNR-Hyperplasie und -Adenom zuließ, mit einem Abfall der PSC reagierte.
Ein Absinken des Plasmacortisolspiegels konnte bei allen 4 untersuchten Patienten mit NNR-Hyperplasie verzeichnet werden.

3.7. Individuelle 17-Ketosteroid-Ausscheidung

Mehr Aufschluß als die 17-Keto gibt die Auftrennung der neutralen 17-Ketosteroide. Bei gesteigerter Cortisolproduktion sind auch die Metaboliten von Cortisol und Cortison, C-17-KS, die am Kohlenstoffatom-11 eine Hydroxy- und Ketogruppe tragen (11-Oxy-17-KS), vermehrt.
Beim reinen Cushing-Syndrom steht ganz im Vordergrund die absolute und relative Vermehrung der 11-Oxy-17-KS (Jailer et al., 1959; Baulieu et al., 1957).
Bei J.Fr., K.Sp. und S.Mo. mit progredientem Cushing-Syndrom waren alle 11oxylierten 17-KS deutlich erhöht; relativ erhöht waren sie bei A.Sch. und G.Gr.. Bei allen bis auf S.Mo. lagen die 11desoxylierten 17-KS im Normbereich.
Die Ausscheidung von 11-Hydroxy-Ätiocholanolon, ein im wesentlichen unvermischter Cortisolmetabolit, und 11-Keto-Ätiocholanolon, ein Metabolitengemisch der NNR-Vorläufer Cortisol und 11ß-Hydroxy-Androstendion, ist entsprechend der Progredienz der Fälle deutlich bis stark, die Ausscheidung von 11-Hydroxy- und 11-Keto-Androsteron unterschiedlich erhöht (Göbel, 1968; Ludwig, 1961; Kling, 1971).

Während sich die 11-Hydroxy-Ätiocholanolon-Ausscheidung bei unseren Patienten in ihrer Höhe uncharakteristisch verhielt, zeigte die Höhe der 11-Keto-Ätiocholanolon-Ausscheidung bei J.Fr. eine beträchtliche Steigerung.
Bei A.Sch. und K.Sp. war die 11-Hydroxy-Ätiocholanolon-Fraktion besonders vermehrt, während bei G.Gr. mit dem Hypophysenadenom die 11-Keto-Androsteron-Fraktion auffallend gesteigert war.

Von besonderer Bedeutung ist die Untersuchung der individuellen 17-Ketosteroide bei den sogenannten Mischformen, bei denen die vermehrte Androgenproduktion die Glucocorticoidproduktion übertrifft und somit durch ihren antikatabolen Effekt die Ausprägung des Muskelschwundes, der Adynamie und auch die Osteoporose sogar in progredienten Fällen weni-

ger deutlich in Erscheinung treten läßt.

Eine starke Vermehrung der Dehydroepiandrosteron-Ausscheidung fiel bei 4 Patientinnen auf, bei 2 (M.Fe., L.Te.) gleichzeitig eine vermehrte Ätiocholanolon-Ausscheidung. Bei einer Patientin (M.Br.) machte die Ätiocholanolon-Fraktion über die Hälfte der gesamten 17-KS-Ausscheidung aus. Die Androsteron-Fraktion zeigte bei B.He. eine starke Vermehrung.
Unter den 11oxylierten war lediglich 11-Hydroxy-Androsteron bei B.He. und 11-Hydroxy-Ätiocholanolon bei M.Fe. erhöht.

Insgesamt zeichnete sich bei den Mischformen eine im normalen Schwankungsbereich gesunder Frauen liegende 17-KS-Ausscheidung, dabei aber eine relativ stark ausgeprägte Vermehrung von DHA und Ätiocholanolon ab.
Die ausgeprägt erhöhte DHA-Ausscheidung entspricht einer Steigerung der ACTH-abhängigen Androgenproduktion der Nebenniere (Göbel, 1968). Eine Erklärung, warum bei den 4 Mischformen bei verstärkter ACTH-Sekretion hauptsächlich die Produktion von DHA ansteigt, ist schwer zu geben. Es könnte jedoch eine nicht ausreichende Induktion und damit eine relative Insuffizienz der 3ß-Hydroxy-Steroid-Dehydrogenase hierfür verantwortlich gemacht werden (Göbel, 1968).

Die höchsten Werte sowohl für die gesamten 17-Ketosteroide (27,24 mg/d) als auch für die DHA-Ausscheidung (16,85 mg/d) fanden wir bei dem vorwiegend androgenbildenden NNR-Carcinom. Unter den 11oxylierten 17-KS war lediglich 11-Hydroxy-Androsteron deutlich erhöht.
Die Ausscheidung ist mit dem von Fukushima et al. (1960) beschriebenen NNR-Carcinom mit gesamten 17-KS von 74 mg/d und DHA von 14,9 mg/d zu vergleichen. In der Literatur wurden NNR-Carcinome mit noch sehr viel höheren Werten beschrieben (James, 1961; Mizutani et al., 1974; Fukushima et al., 1960).
Als Ursache der erhöhten DHA-Bildung wird in der Literatur eine mangelhafte Induktion der für den regelrechten Ablauf

der NNR-Hormonbiosynthese verantwortlichen 3ß-Hydroxy-Steroid-Dehydrogenase im Tumorgewebe diskutiert (Dorfman, 1961; Soffer et al., 1961; Baulieu, 1962; Wallace and Lieberman, 1963).

Bei unseren 2 Patientinnen mit NNR-Adenom waren die 11oxylierten 17-KS gegenüber den 11desoxylierten vermehrt.
Wir beobachteten ebenfalls wie Mizutani et al. (1974) eine sehr viel niedrigere Ätiocholanolon- und Androsteron-Fraktion bei den Patienten mit NNR-Adenom als bei den mit NNR-Hyperplasie und Gesunden.

4. Radiologische Diagnose

Die radiologische Diagnose einer NNR-Hyperplasie mittels Retropneumoperitoneum, IVP und präsakraler Luftfüllung ist schwierig, die Treffsicherheit gering (Torrance et al., 1972; Mjølnerød et al., 1974; Bennett et al., 1972; Horwith et al., 1960 und Flury et al., 1971).
Heeg (1966) und Rosdy et al. (1973) hingegen berichteten über eine sehr gute Aussagekraft der radiologischen Untersuchung in über 80 % der Fälle.
Lediglich bei 8 von 26 Patienten mit NNR-Hyperplasie wurde eine Vergrößerung der NN radiologisch vermutet, dies entspricht dem Ergebnis von Flury et al. (1971).
Bei 3 von 4 Patienten mit NNR-Adenom war eine sichere Vergrößerung einer NN nachweisbar.
Torrance et al. (1972) gelang dies bei allen 6 NNR-Adenomen, Soffer et al. (1961) bei 6 von 9, Scott et al. (1962) dagegen nur bei 3 von 6.

5. Präoperative Diagnostik

Eine zutreffende klinische Diagnose konnten wir bei den 4 Patienten mit NNR-Adenom, der Patientin mit NNR-Carcinom und bei 18 von 26 Patienten mit NNR-Hyperplasie stellen, während Flury et al. (1971) bei 23 von 26 Patienten mit NNR-Hyperplasie eine korrekte Diagnose stellten.

Bei F.Wo. mit dem Hypophysentumor und H.Ba. mit mehreren kleinen Rindenadenomen war aufgrund der Funktionsteste und des Retropneumoperitoneums ein NNR-Adenom wahrscheinlicher als eine NNR-Hyperplasie.
Bei den 6 anderen Patienten mit NNR-Hyperplasie wurde bei nicht eindeutig auf eine NNR-Hyperplasie hinweisenden Hormonbefunden und dem positiven Röntgenbefund ein NNR-Adenom angenommen.

6. Therapie beim M. Cushing

6.1. Therapie beim NNR-Adenom

Die Therapie der Wahl beim NNR-Adenom besteht in der Exstirpation des Adenoms. Postoperativ ist eine hormonale Substitution solange erforderlich, bis die relativ atrophische kontralaterale NN ihre Funktion wieder aufgenommen hat. Dabei können allerdings 1 - 1 1/2 Jahre vergehen (Heni, 1966). Bei einer unserer Patientinnen (C.Mö.) nahm die kontralaterale NN ihre Funktion bereits nach einem Monat wieder auf, während E.Sp. 14 Jahre lang mit niedrigen Dosen substituiert werden mußte. In der postoperativen Phase wurde mit kurzfristigen ACTH-Gaben immer wieder versucht, die Funktion der relativ atrophischen NN zu stimulieren (Flury et al., 1971; Scott et al., 1962).
In der Literatur wird von Fällen berichtet, bei denen wegen sekundärer NNR-Insuffizienz eine dauernde Substitution erforderlich war (Flury et al., 1971; Mjølnerød et al., 1974).

6.2. Therapie beim NNR-Carcinom

Beim NNR-Carcinom steht als einzige möglicherweise curative Therapie die chirurgische Radikalentfernung des Tumors zur Verfügung, aber oft ist die Malignität zur Zeit der Operation schon weit fortgeschritten. Typisch für das Carcinom ist die kurze Vorgeschichte, der oft tastbare Tumor und die sehr enttäuschenden Ergebnisse (Scott, 1965; Welbourn, 1969). Bei Orth et al. (1971) scheinen 3 von 9 Patienten mit

NNR-Carcinom chirurgisch geheilt zu sein.
Bei unserer Patientin H.Kl. traten nach 5 symptomfreien Jahren Beschwerden von Seiten der LWS-Metastasen auf, die dann 9 Jahre nach der Adrenalektomie zum Tode führten.

6.3. Therapie bei NNR-Hyperplasie

Während es über die Therapie beim NNR-Adenom keine Diskussionen gibt, sind in der Literatur die Ansichten über die Therapie bei dem auf einer beidseitigen NNR-Hyperplasie beruhenden Cushing-Syndrom geteilt. Einige Autoren bevorzugen die unilaterale, andere die bilaterale Adrenalektomie. Diskutiert wird die Frage, ob die Operation in einer oder in zwei Sitzungen, total oder subtotal durchgeführt werden sollte.

6.3.1. Hypophysenbestrahlung

Die Hypophysenbestrahlung als erste Therapie beim Cushing-Syndrom wird bei Patienten mit Hypophysentumor und bei Patienten mit noch nicht progredientem M. Cushing empfohlen (Scott et al., 1962). Obwohl die konventionelle Hypophysenbestrahlung nicht sehr befriedigend war, wurden doch recht günstige Ergebnisse, die mit der Protonenbestrahlung erzielt wurden, publiziert (Ennuyer et al., 1969; Orth et al., 1971, und Edmonds et al., 1972).
Eine Remission bei 50 - 60 % der hypophysenbestrahlten Patienten verzeichneten Ennuyer et al. (1969), Scott et al. (1962), Soffer et al. (1961) und Edmonds et al. (1972). Morrow et al. (1973) erzielten bei 6 von 14 Patienten positive Ergebnisse. Ihre Resultate sind mit denen anderer Autoren vergleichbar (Liddle et al., 1969; Hartog et al., 1965, und Orth et al., 1971).
Bei uns zeigte nur eine Patientin (L.Te.) eine kurze Teilremission. Alle zuerst hypophysenbestrahlten Patienten mußten einer Adrenalektomie zugeführt werden. Unsere Erfahrungen stimmen eher mit der negativen Beurteilung anderer Autoren (Peterson, 1963; Kohli et al., 1964) bezüglich der

Hypophysenbestrahlung bei Patienten mit NNR-Hyperplasie überein.

6.3.2. Unilaterale Adrenalektomie

Petri et al. (1968) sind der Ansicht, daß eine unilaterale Adrenalektomie durchgeführt werden sollte, wenn mit der Hypophysenbestrahlung keine Remission erzielt werden konnte. Bei Soffer et al. (1961) zeigten 17 von 23 Patienten, bei denen eine unilaterale Adrenalektomie, Hypophysenbestrahlung oder eine Kombination aus beiden durchgeführt wurde, eine Remission.
Scott et al. (1962) und Morrow et al. (1973) fanden lediglich bei 2 von 5 unilateral adrenalektomierten und hypophysenbestrahlten Patienten ein befriedigendes Ergebnis.
Auch bei unseren 8 auf diese Weise behandelten Patienten zeigten nur 3 (L.Te., H.Sch., S.Mo.) eine Remission, wobei bei S.Mo. die Beobachtungszeit noch zu kurz ist. 3 Patienten entwickelten bereits 2 Jahre nach der Behandlung ein Rezidiv. 2 Patientinnen, E.Fr. und M.Bi., wurden einer Reoperation zugeführt.

Fehér et al. (1965) empfehlen bei M. Cushing primär nur die Entfernung einer NN, da nach ihren Erfahrungen dieser Eingriff einfacher und ungefährlicher sei. 11 von ihren 14 unilateral adrenalektomierten Patienten waren geheilt.
Geyer et al. (1971) hingegen mußten alle 14 primär unilateral adrenalektomierten Patienten später bilateral total operieren.
Bei 2 unserer unilateral adrenalektomierten Patienten (W.No., E.Ba.) wurde eine Remission erzielt, während K.Sp. einen Monat nach der Adrenalektomie an einer galligen Peritonitis starb.

6.3.3. Subtotale Adrenalektomie

Die subtotale Adrenalektomie wurde in den fünfziger Jahren bei den meisten Patienten durchgeführt (Priestly et al., 1951;

Montgomery and Welbourn, 1957; Hartenbach, 1959).
Um eine adäquate Remission zu erzielen, muß eine ganze NN und 90 % der anderen NN entfernt werden (Cope and Raker, 1955).
Sprague et al. (1953) und Hartenbach (1959) erzielten gute Ergebnisse. Befriedigende therapeutische Resultate verzeichneten Sprague et al. (1953) bei 46 von 47 überlebenden Patienten. Welbourn (1969) fand bei keinem der 20 subtotal adrenalektomierten Patienten eine normale adrenale Funktion; 10 erforderten eine Substitutionstherapie und bei 2 entwickelte sich ein Rezidiv. Auch bei Soffer et al. (1961) war bei den 2 subtotal adrenalektomierten Patienten eine ständige Substitution notwendig.
Dieses Vorgehen birgt eine hohe Rezidivrate zwischen 15 % (Cope and Raker, 1955) und 30 % (Edgahl and Melby, 1967) in sich. Bennett et al. (1972) und Morrow et al. (1973) fanden sogar in über 50 % der Fälle ein Rezidiv. Wegen dieser hohen Rezidivrate und der Möglichkeit, daß bei den Patienten doch eine Substitutionstherapie nötig wird, sind viele Autoren von der subtotalen Adrenalektomie abgekommen und bevorzugen die bilaterale Adrenalektomie als Therapie der Wahl (Miles, 1961; Scott et al., 1962; Mjølnerød et al., 1974; Bennett et al., 1972).
Liddle et al. (1960) und Labhart (1969) halten die subtotale oder einseitige Adrenalektomie beim M. Cushing für wertlos, da die ursächliche Störung nicht behoben und außerdem nicht genügend Nebennierengewebe entfernt wird, um die Wirkung des ACTH-Überschusses aufzuheben.
Von den 11 subtotal adrenalektomierten Patienten zeigten bei uns 5 eine Remission und 2 eine Teilremission. Eine Patientin (G.Gr.) verstarb postoperativ. Bei M.Br. war die Operation erfolglos, während bei F.Wo mit dem destruierenden Hypophysentumor nach kurzzeitiger Besserung ein Rezidiv auftrat. Patientin A.Sch. mußte nachoperiert werden wegen eines Rezidivs. Lediglich bei einer Patientin (V.Pr.) nahm der Nebennierenrest seine normale Funktion wieder auf, während bei 4 Patienten eine Teilsubstitution und bei 2 eine volle Substitution notwendig war.

Die subtotale Adrenalektomie kombiniert mit Hypophysenbestrahlung wies bei unseren Patienten keinen Vorteil gegenüber der subtotalen Adrenalektomie allein auf.

6.3.4. Bilaterale Adrenalektomie

Während Soffer et al. (1961) der Meinung sind, daß wahrscheinlich nicht mehr als ein Drittel aller Patienten mit einem hypophysär bedingten Cushing-Syndrom ohne einen nachweisbaren Hypophysentumor eine bilaterale totale Adrenalektomie erfordern, sehen die meisten Autoren in der bilateralen totalen Adrenalektomie mit anschließender lebenslänglicher Substitution die derzeitige Therapie der Wahl (Forsham, 1968; Paulet et al., 1969; Labhart, 1969).
Einige Autoren geben dem zweizeitigen Vorgehen den Vorzug, da die einseitige Adrenalektomie für den Patienten eine geringere Belastung darstellt als ein bilateraler Eingriff (Geyer et al., 1971; Glenn et al., 1972; Fehér et al., 1965).
Im Falle eines Rezidivs kann die verbliebene NN unter günstigeren Umständen operiert werden (Fehér et al., 1965).
Bei einem Patienten (H.Ba.) wurde die zweizeitige bilaterale Adrenalektomie vorgenommen. Bei 2 Patientinnen (E.Fr., M.Bi.) wurde eine Rezidivoperation nach unilateraler Adrenalektomie und Hypophysenbestrahlung durchgeführt.
Ein großer Nachteil dieses Vorgehens lag darin, daß sich 3 unserer Patienten mit einem Rezidiv (T.Sa., K.Ha., M.Fe.) nicht zu dem zweiten Eingriff entschließen konnten. Geyer et al. (1971) beobachteten diese Schwierigkeiten nicht.

Andere Autoren führen die einzeitige beidseitige Adrenalektomie mit sehr guten Ergebnissen durch (Flury et al., 1971; Pridgen et al., 1973; Zukschwerdt et al., 1962; Heeg, 1966; Labhart, 1969; Mjølnerød et al., 1974; Ford and Overton, 1960; Kohli et al., 1964; Peterson, 1963; Bennett et al., 1972).

Petri et al. (1968) vertreten die Ansicht, daß die bilaterale totale Adrenalektomie erst dann indiziert ist, wenn der

Hypercortisolismus auf Hypophysenbestrahlung und die Entfernung einer NN nicht anspricht.
Liddle et al. (1960) und Orth et al. (1971) führen die bilaterale Adrenalektomie durch, wenn mit der Hypophysenbestrahlung keine Remission erreicht wird.
Auch Bricaire et al. (1972) sehen die einzige wirksame Therapie in der bilateralen totalen Adrenalektomie. Allerdings führten sie 3 Monate nach der Adrenalektomie bei allen Patienten systematisch eine Hypophysenbestrahlung mit 5000 bis 6000 R durch, um die hypothalamischen Zentren zu bremsen.

Die beidseitige Adrenalektomie mit anschließender subkutaner Implantation von Nebennierengewebe unter die Fascia lata des Oberschenkels beurteilt Labhart (1969) negativ. Entweder atrophiert das Implantat, versagt bei Belastungen oder es führt unter der starken ACTH-Sekretion früher oder später zum Rezidiv (Labhart, 1971).
Sollte eine Reoperation wegen eines Rezidivs erforderlich werden, so kann ohne große Schwierigkeiten und ohne ein großes Risiko für den Patienten eine Teilresektion des Autotransplantates vorgenommen werden (Hardy et al., 1964).
Inwieweit das Implantat eine Substitutionstherapie unnötig macht oder günstig beeinflußt, kann aufgrund der vorliegenden Literatur nicht abschließend beurteilt werden.
Der von Kohli et al. (1964) so behandelte Patient wies eine ungenügende Cortisolproduktion auf, so daß später eine gewisse Substitution nötig war.
Bei einer unserer 4 so behandelten Patientinnen (E.Kr.), der vor 22 Jahren Nebennierengewebe in den ventralen Wundwinkel implantiert wurde, schien die Mineralocorticoidsekretion ausreichend zu sein, die Cortisolsekretion jedoch nicht. Bei H.Wä., die ihren Beruf 1 1/2 Jahre ohne Substitution ausüben konnte, war die Cortisolsekretion bei Belastungen nicht ganz ausreichend.
Bei 2 erst 1976 operierten Patientinnen (E.Fr., M.Bi.) war die Beobachtungszeit zu kurz.

6.3.5. Radio-Implantation

Die Radio-Implantation von ^{99}Y und ^{198}Au wird hauptsächlich bei Patienten mit einem röntgenologisch nachweisbaren Hypophysentumor vorgenommen.
Mit der Radio-Implantation von ^{99}Y erreichten McCullagh et al. (1969) und Nadjimi (1970) bei Patienten mit M. Cushing ausgezeichnete Ergebnisse, während Hartog et al. (1965) und Welbourn (1969) nur partielle oder temporäre Remissionen erzielten.
Bei einer unserer Patientinnen (G.Gr.) konnten die Cushing-Symptome mit ^{198}Au überhaupt nicht beeinflußt werden, bei der anderen Patientin (M.Bi.) wurde nach ^{99}Y-Implantation nur eine kurze Besserung beobachtet.

6.3.6. Medikamentöse Therapie

Sind leichte Cushing-Symptome vorhanden, so kann das erhöhte Plasmacortisol durch adrenale Inhibitoren wie Elipten auf einen normalen Cortisolspiegel gesenkt werden (Fishman et al., 1967).
Das Absetzen der Eliptentherapie zieht das Wiederauftreten des Hypercortisolismus nach sich (Paulet et al., 1969). Der Abfall des Plasmacortisols unter Elipten bei der beidseitigen NNR-Hyperplasie wird durch vermehrte ACTH-Produktion rasch kompensiert (Labhart, 1969; Paulet et al., 1969).
Bei einem unserer Patienten (E.Ba.) konnte mit niederen Dosen Metopiron das nach der unilateralen Adrenalektomie erhöhte Plasmacortisol auf einem normalen Niveau gehalten werden.
Bei unseren präoperativ mit Elipten behandelten Patientinnen (J.Fr. und E.We.) trat keine Besserung des Krankheitsbildes ein, bei den postoperativ behandelten (T.Sa. und M.Fe.) war keine deutliche Besserung zu beobachten; vielleicht wurde eine rasche Progredienz verhindert. Für eine Kompensation würden auch die relativ hohen ACTH-Werte bei diesen beiden mit Elipten behandelten Patientinnen sprechen, während E.Fr. mit Rezidiv ausgesprochen niedere ACTH-Werte aufwies.

Köbberling et al. (1971) beobachteten sogar bei 4 von 5 mit STC 407 behandelten Patienten eine Verschlechterung des Krankheitsbildes.

Die Langzeitüberlebensrate hängt von vielen Faktoren ab, die mit der Operation, ja selbst mit der Erkrankung in keinem direkten Zusammenhang stehen. Bei sonst gleichen Voraussetzungen bedingt schon ein differentes Erkrankungsalter eine unterschiedliche postoperative Lebenserwartung. Angesichts der geringen Fallzahlen beeinflussen zudem zufällige Ereignisse - Unfälle (E.Sp.), hohes Ausgangsalter (C.Mo. und M.Br.), Zweiterkrankungen wie maligne Tumoren (G.St. und B.He.) - die Überlebensrate wesentlich.
Dagegen läßt sich anhand der Rezidivhäufigkeit recht gut die Wirksamkeit einer Behandlungsmethode nachweisen.

Die Hypophysenbestrahlung allein führte bei keinem der 6 Patienten zu einer Remission.
Die Rezidivrate von 33 % bei den subtotal adrenalektomierten Patienten liegt innerhalb dem von Heni (1966) mit 20 - 40 % angegebenen Schwankungsbereich der Rezidivhäufigkeit nach subtotaler Adrenalektomie.
Während bei Morrow et al. (1973) und Welbourn et al. (1971) nach subtotaler Adrenalektomie die Rezidive häufiger waren, fanden wir eindeutig bei der unilateralen Adrenalektomie kombiniert mit Hypophysenbestrahlung die höchste Rezidivrate mit 63 %.
Die besten Ergebnisse ergab, was die Remission anbetrifft, die bilaterale Adrenalektomie, die allerdings durch das Auftreten von einem Nelson-Syndrom wieder eingeschränkt wurden.

7. Postoperative Komplikationen

Als eine ernste Komplikation in der postoperativen Phase wird das Auftreten einer sekundären NNR-Insuffizienzkrise beschrieben (Ford et al., 1960; Mason et al., 1958; Bennett et al., 1972).
Bei 2 unserer Patientinnen mit NNR-Adenom (E.Sp., C.Mö.)

und einer Patientin mit NNR-Hyperplasie (E.We.) kam es zu einer bedrohlichen NNR-Insuffizienzkrise.

Ebenso sind Thromboembolien (Mason et al., 1958), Thrombosen (Rosdy et al., 1973) und Thrombophlebitiden häufige Komplikationen. Eine höhere Inzidenz von Thromboembolien wurde von Blichert-Toft et al. (1972) bei wegen M. Cushing operierten Patienten als bei denjenigen Patienten, die aus anderen Gründen adrenalektomiert wurden, beobachtet. Da 8 von 12 letalen, thrombotischen Komplikationen während der 3. bis 6. Woche nach der Adrenalektomie auftraten (Mjølnerød et al., 1974), dürfte für diesen Zeitabschnitt eine systematische Antikoagulantientherapie wünschenswert sein (Blichert-Toft et al., 1972; Bricaire et al., 1972 und Perrin et al., 1967). Bei 2 Patienten beobachteten wir eine Thrombophlebitis, bei einer Patientin (B.He.) kam es nach einer Piavenen-Thrombose zu motorischer Aphasie und Krampfanfällen. Eine Patientin (G.Gr.) starb an einer Thromboembolie. Nach diesen Komplikationen führten wir bei den operierten Cushing-Patienten systematisch eine Antikoagulantientherapie durch.
Eine andere häufige Komplikation war bei Rosdy et al. (1973), Fehér et al. (1965) und Mason et al. (1958) ein Pneumothorax, bei Scott et al. (1965) ein Pleuraerguß.
Die häufigste postoperative Komplikation war bei unseren Patienten ein Pleuraerguß, allerdings nur leichter Ausprägung.
Bennett et al. (1972) wiesen bei 7 von 95 Patienten einen Harnwegsinfekt nach.
Ebenfalls bei 2 unserer Patientinnen war der postoperative Verlauf durch einen schweren Harnwegsinfekt und bei einer anderen Patientin (W.No.) durch einen akuten Harninfarkt kompliziert.
Eine Vereiterung der Wunde beobachteten Fehér et al. (1965) bei 3 Patienten, während wir bei einer Patientin (A.Sch.) einen paranephritischen Abszeß, bei einer anderen (L.Te.) einen Abszeß der Drainagestelle fanden.

Eine häufige Komplikation bei Rosdy et al. (1973) und Bennett

et al. (1972) war eine verzögerte Wundheilung; dies konnten wir bei unseren Patienten nicht beobachten.

8. Todesursache bei den nach der Adrenalektomie verstorbenen Patienten mit M. Cushing

Die postoperative Mortalität wurde in der Literatur zwischen 5 und 10 % angegeben (Torrance et al., 1972; Hartenbach, 1959, und Flury et al., 1971). Bei einigen Autoren traten in den ersten 6 Wochen nach der Operation überhaupt keine Todesfälle auf (Pridgen et al., 1973; Perrin et al., 1967; Fehér et al., 1965; Bricaire et al., 1972, und Lawrence et al., 1967). Geyer et al. (1971) verzeichneten in der postoperativen Phase eine Mortalität von 14 %, Mjølnerød et al. (1974) sogar von 16 %.
In unserem Krankengut lag die Mortalität wie bei Flury et al. (1971) bei 10 %.

Eine häufige Komplikation stellte die Lungenembolie dar bei Mjølnerød et al. (1974), Blichert-Toft et al. (1972) und Bennett et al. (1972).
Bei uns starb die 13-jährige G.Gr. am 2. postoperativen Tag an einer massiven Lungenembolie.
An Herzversagen starb bei Zukschwerdt et al. (1962) ein Patient am 4. postoperativen Tag, während bei unserer Patientin C.Mo. Herzrhythmusstörungen am 2. postoperativen Tag zum Tode führten.

Welbourn (1969) teilte mit, daß 2 von 4 Patienten mit einem invasiven Hypophysentumor innerhalb 26 Monaten an den lokalen Komplikationen des Hypophysentumors gestorben sind.
Auch unsere Patientin F.Wo. mit dem destruierenden Hypophysentumor ist 2 1/2 Jahre nach der subtotalen Adrenalektomie an den Folgen des Hypophysentumors gestorben.

Die Prognose des NNR-Carcinoms ist ausgesprochen schlecht. So sind bei Soffer et al. (1961) 11 von 13 Patienten mit NNR-Carcinom innerhalb 5 Monaten bis 2 1/2 Jahren nach der

Operation verstorben. Lediglich bei einem Patienten beobachteten sie eine 11-jährige Remission.
Bei unserer einzigen Patientin mit NNR-Carcinom (H.Kl.) führten die Folgen der Metastasierung 9 Jahre nach der Exstirpation des Carcinoms zum Tode, nachdem zuvor eine 5-jährige Remission vorausgegangen war.

Als späte, zum Tode führende Komplikationen werden in der Literatur die schwere Arteriosklerose und kardiovaskuläre Erkrankungen angegeben (Blichert-Toft et al., 1974; Bennett et al., 1972, und Glenn et al., 1972).
Die Spätkomplikationen der durch die subtotale Adrenalektomie wenig beeinflußten Krankheitssymptome - Hypertonus, Arteriosklerose, Herzinsuffizienz und Diabetes - führten bei Patientin M.Br. 14 Jahre nach dem Eingriff zum Tode.

Eine Patientin (E.Sp.) starb an den Folgen eines Autounfalles, während bei B.He. ein Ovarialcarcinom und bei G.St. ein Magencarcinom als unabhängige Zweiterkrankung aufgetreten waren, an der B.He. 6 Jahre und G.St. 13 Jahre nach der Adrenalektomie gestorben sind.
Morrow et al. (1973) beobachteten, daß 3 von 39 Frauen 8 bis 10 Jahre nach der Adrenalektomie ein Gebärmuttercarcinom entwickelten. Obwohl die Beziehung zwischen Cushing-Syndrom und dem Entstehen von Carcinomen unsicher ist, wurde postuliert, daß die Malignität mit einem mangelhaften Immunsystem (deficient immunological state) verbunden sein kann. Hohe Corticoidspiegel interferieren mit den normalen immunologischen Vorgängen, die die Neigung (tendency) ein Carcinom zu entwickeln, verzögern (Leibowitz et al., 1971).

8.1. Pathologisch-anatomische Befunde

Soffer et al. (1961) fanden bei 3 ihrer 13 sezierten Cushing-Patienten ein leicht hypertrophiertes, bei 6 ein beträchtlich vergrößertes Herz, während bei unseren 4 Patienten eine Hypertrophie des linken und eine Dilatation des rechten Ventrikels festgestellt wurde.

Bei 4 Patienten von Soffer at al. waren ältere Fettnekrosen und eine erhebliche Vermehrung des Fettes im interstitiellen Gewebe nachweisbar; bei uns zeigten 2 Patienten eine Pankreasfibrose.
Eine Arteriosklerose der Aorta, der Koronar- und Cerebralgefäße wiesen bei Soffer et al. 2 Patienten auf, bei uns wurde bei M.Br. eine generalisierte Arteriosklerose festgestellt.
Soffer et al. beobachteten bei allen Patienten eine Nephrosklerose verschiedenen Ausmaßes, bei 2 sogar nekrotische Läsionen der Nierenarteriolen.
Bei unseren intraoperativ gewonnenen Nierenbiopsien wurde am häufigsten eine Arterio- und Arteriolosklerose und dann eine benigne Nephrosklerose gefunden.

9.1. Verhalten der klinischen Symptome und Laborbefunde nach der Adrenalektomie

Die charakteristische Fettverteilung verlor sich teilweise nach einem Jahr (Geyer et al., 1971; Torrance et al., 1972), obwohl sich das Körpergewicht in der Mehrzahl der Fälle nicht bedeutend geändert hat (Fehér et al., 1965).
Einige unserer Patienten wiesen sogar ein unter dem Normalgewicht liegendes Körpergewicht auf.
Die Striae sahen wir wie Fehér et al. (1965) nur noch bei 2 Patienten mit Rezidiv, bei den anderen waren sie abgeblaßt.
Wenn sich auch die Adynamie bei den meisten Patienten gebessert hatte, so war die muskuläre Atrophie unverändert oder nur langsam gebessert, wie auch Perrin et al. (1967) und Ford et al. (1960) bei ihren Patienten beobachteten.

Während sich bei den Patienten von Heeg (1966) und Geyer et al. (1971) der Blutdruck normalisierte, persistierte er bei Pridgen et al. (1973) bei 10 % und bei Bennett et al. (1972) bei 13 % der Patienten.
Bei 3 unserer Patienten ohne Rezidiv ging der Blutdruck nicht zurück. Bei 2 dieser Patienten ist es möglich, daß sie eine essentielle Hypertonie hatten (Torrance et al., 1972).

Ford et al. (1960) und Geyer et al. (1971) beobachteten bei allen ihren Patientinnen eine Abnahme des Hirsutismus, allerdings in einem viel langsameren Maße als der Hypertonie. Bei unseren Patientinnen war ebenfalls eine ganz allmähliche Abnahme des Hirsutismus festzustellen, jedoch bei 9 der 16 nachuntersuchten Patientinnen noch deutlich nachweisbar. Bei 3 Patientinnen (I.Bi., H.Sch. und S.Mo.) hatten sich alle anderen Cushing-Symptome zurückgebildet bis auf den ausgeprägten Bartwuchs, der eine zweimalige Rasur pro Woche erforderlich machte.

Die präoperativ festgestellte Osteoporose war noch bei allen Patienten nachweisbar. Diese Beobachtung steht in Einklang mit den in der Literatur angegebenen Ergebnissen anderer Autoren (Zukschwerdt et al., 1962; Bricaire et al., 1972, und Soffer et al., 1961).
Allerdings waren bei der Hälfte unserer Patienten noch Beschwerden von Seiten der Osteoporose vorhanden im Gegensatz zu den Beobachtungen von Perrin et al. (1967) und Zukschwerdt et al. (1962).
Eine starke Zunahme der degenerativen Veränderungen wurde auch von Geyer et al. (1971) beobachtet.

Ross et al. (1966) berichteten von einem wegen M. Cushing operierten Patienten, der einen Hyperparathyreoidismus entwickelte und dem dann ein Parathyreoidea-Adenom entfernt wurde; desgleichen beobachteten sie bei einem zweiten Patienten 2 Jahre nach der Adrenalektomie die Entwicklung eines Hyperparathyreoidismus.
Bei 3 unserer Patienten lagen rezidivierende Nierensteinleiden vor. Patientin I.Bi. muß sich bereits zum zweitenmal einer operativen Entfernung ihres Nierenausgußstein-Rezidivs unterziehen.
Es wäre durchaus denkbar, daß bei I.Bi. und C.Mö. ein Hyperparathyreoidismus dem rezidivierenden Nierensteinleiden zugrundeliegt.

Bei Geyer et al. (1971) wiesen nach der Adrenalektomie noch

3 gegenüber präoperativ 7 Patienten einen manifesten Diabetes auf, während sich die anderen Cushing-Symptome zurückgebildet hatten.
Bei allen unseren Patienten, bei denen sich die Cushing-Symptome zurückgebildet hatten, war keine Kohlenhydratstoffwechselstörung mehr nachweisbar.

Laborchemische Befunde

Soffer et al. (1961) fanden bei 13 postoperativ nachuntersuchten Patienten einen Anstieg der Lymphozyten und Eosinophilen.
Wir beobachteten bei 6 Patienten eine Lymphozytose; bei 10 von 14 Patienten trat jedoch eine Verminderung der Eosinophilen ein.
Eine Erklärung für die ausgeprägte Eosinophilie bei E.Fr. mit ihrem Rezidiv fanden wir nicht.

Ford et al. (1960) beobachteten gegenüber den präoperativen Befunden eine Erhöhung des Serumkaliums und -phosphors.
Auch bei unseren Patienten lagen die Phosphor- und Kaliumwerte im Normbereich, bei 4 war eine Hyperkaliämie nachweisbar.
Ford et al. (1960) stellten im Serumnatrium, -calcium und -HCO_3 keinen signifikanten Unterschied gegenüber den präoperativen Befunden fest, während sie im Gegensatz zum präoperativen Befund eine Hypochlorämie nachwiesen.
Das Serumcalcium war bei 6 unserer Patienten postoperativ erniedrigt, während dies präoperativ bei 4 der Fall war.
Während präoperativ 7 Patienten eine Alkalose zeigten, war postoperativ bei keinem Patienten eine Alkalose nachweisbar. Vielmehr bestand bei 2 Patienten eine metabolische Azidose.
Ebenfalls eine Hypochlorämie stellten wir bei 3 Patienten mit Rezidiv fest, andererseits lag bei 3 gesunden Patienten eine Hyperchlorämie vor.

Eine erhöhte BSG wiesen auch postoperativ 15 von 26 Patienten auf. Eine Erklärung dafür fanden wir nicht.

Lediglich bei B.He. mit der höchsten BSG (47/74 mm) könnte die BSG ein Hinweis auf das Ovarialcarcinom, an dem sie 4 Jahre später gestorben ist, sein.

9.2. Schwangerschaften nach Adrenalektomie

Bei den Patientinnen, die vorher eine Amenorrhoe hatten, stellen sich wieder Regelblutungen ein, und es liegen biphasische Zyklen vor (Geyer et al., 1971, und Rosenberg, 1970).
Komplikationslose Schwangerschaften sind heute keine Seltenheit nach bilateraler Adrenalektomie (Ross et al., 1966; Kohli et al., 1964; Ford et al., 1960; Heeg, 1966; Rosenberg, 1970; Glenn et al., 1972; Bricaire et al., 1972).
Geyer et al. (1971) beobachteten bei einer Patientin eine sekundäre Wehenschwäche.
Unsere bilateral adrenalektomierte Patientin H.Wä. mit dem Implantat im Oberschenkel hatte eine komplikationslose Schwangerschaft und Geburt. Bei I.Bi. mit subtotaler Adrenalektomie wurde die Geburt durch einen Kreislaufkollaps kompliziert. Bei E.Se. wurde eine Vakuumextraktion wegen sekundärer Wehenschwäche durchgeführt.
Soffer et al. (1961) und Fehér et al. (1965) berichteten über Schwangerschaften nach unilateraler Adrenalektomie und Hypophysenbestrahlung. Eine Patientin entwickelte bei Fehér et al. (1965) im Zusammenhang mit der 2. Schwangerschaft nach der unilateralen Adrenalektomie und Hypophysenbestrahlung ein Rezidiv.
Bei unserer ebenso behandelten Patientin E.Fr. trat nach einer Fehlgeburt und 2 Spontangeburten unter der 4-jährigen Einnahme von Ovulationshemmern ein schweres Cushing-Rezidiv auf.

9.3. Nelson-Syndrom

Die Entwicklung eines ACTH-produzierenden Hypophysentumors, der meistens innerhalb 3 Jahren nach bilateraler Adrenalektomie manifest wird (Montgomery et al., 1959; Nelson et

al., 1960; Freeark et al., 1969), macht sich durch das Auftreten einer starken Pigmentierung des gesamten Integumentes, Gesichtsfeldeinschränkungen, Kopfschmerzen und Veränderungen der Sella turcica bemerkbar.
Nach Angaben der Literatur tritt bei 5 - 10 % der Patienten, bei denen präoperativ kein intrasellärer Tumor nachgewiesen wurde, ein Nelson-Syndrom auf (Flury et al., 1971; Glenn et al., 1972; Welbourn, 1969; Salassa et al., 1959). Paulet et al. (1969) beobachteten sogar bei 17 % ihrer Patienten ein reaktives Hypophysenadenom.
Zukschwerdt et al. (1962) stellten beim Durchsehen der Literatur fest, daß sich in der Gruppe der bilateral total adrenalektomierten Fälle bei etwa 16 % klinisch relevante Hypophysentumore entwickelt hatten, während sich bei den bilateral subtotal operierten Patienten nur bei 3 % postoperativ intraselläre Tumoren nachweisen ließen.
Einige Autoren dagegen fanden bei ihren Patienten nach bilateraler Adrenalektomie keine Hypophysentumoren (Ross et al., 1966; Geyer et al, 1971; Kohli et al., 1964, und Scott et al., 1962).
Rovit and Duane (1969) heben hervor, daß insbesondere die bilaterale Adrenalektomie als Triggermechanismus dient, der für die klinischen Symptome und das rasche Wachsen des Hypophysentumors verantwortlich ist. Die bilaterale Adrenalektomie scheint die Entwicklung des ACTH-produzierenden Hypophysentumors zu begünstigen (McKenzie et al., 1965; Nelson et al., 1966).
Wahrscheinlich handelt es sich um die Vergrößerung eines schon vor jedem Eingriff vorhandenen Mikroadenoms (Perrin et al., 1967; Nelson et al., 1966). Dadurch wäre auch die erhöhte Inzidenz nach bilateraler Adrenalektomie zu erklären.
Während sich bei den adrenalektomierten Patienten durch die Adrenalektomie und die physiologische Erhaltungsdosis der Cortisolspiegel normalisiert, wird die hemmende Wirkung auf die Hypothalamus-Hypophysen-Funktion geringer und der Gehalt an ACTH steigt bei den Cushing-Patienten auf extreme Werte an (Liddle et al., 1960; Decourt et al., 1968; Mason

et al., 1971, und Glenn et al., 1972). Die Adrenalektomie wirkt als Stimulus für die ACTH-Sekretion durch die Hypophyse, die offensichtlich vorher schon stimuliert ist, erhöhte Mengen an ACTH zu sezernieren (Nelson et al., 1966).

Nelson et al. (1966) stellten bei bilateral adrenalektomierten Patienten mit einer starken Pigmentierung eine sehr hohe Inzidenz von Hypophysenadenomen und einen viel höheren ACTH-Spiegel als bei nicht pigmentierten fest.
Liddle et al. (1960) berichteten, daß hohe ACTH-Werte im Blut nicht nur bei Patienten mit Hypophysentumor, sondern allgemein charakteristisch sind für Patienten mit M. Cushing.
Wir stellten ebenfalls bei 3 Patientinnen (A.Sch., H.Sch. und M.Ha.) sehr hohe ACTH-Werte fest, ohne daß ein Hinweis auf ein Hypophysenadenom vorlag. Andererseits zeigte H.Ba. nach bilateraler Adrenalektomie einen sehr niederen ACTH-Wert.
Auch bei Decourt et al. (1968) schien ein Patient 12 Jahre nach der Adrenalektomie geheilt zu sein.

Die Pigmentierung ist hauptsächlich durch das exzessiv vermehrte MSH, das immer der Menge ACTH parallel geht (Abe, 1969), verursacht; allerdings macht das ACTH selbst auch eine Pigmentierung.
Nelson and Meakin (1958) beobachteten bei 2 Patienten erheblich erhöhte ACTH-Werte in Verbindung mit tiefer Pigmentierung, ein Hypophysentumor war jedoch nicht nachweisbar.
Wir fanden bei H.Wä. eine ausgeprägte Pigmentierung und erhöhte ACTH-Werte, aber nur eine minimale Vergrößerung der Sella, während bei J.Fr. neben der Pigmentierung eine beträchtliche Tiefenzunahme der Sella bestand.
Auffallend ist, daß E.We. keine vermehrte Pigmentierung zeigte, obwohl eine eindeutige Vergrößerung der Sella und ein aufgehobener Tagesrhythmus mit maximal stimulierten ACTH-Werten nach subtotaler Adrenalektomie vorlag.

Gesichtsfeldausfälle konnten bei unseren 4 noch lebenden Patientinnen nicht festgestellt werden.

Bei Patientin F.Wo. mit dem destruierenden Hypophysentumor waren vor der subtotalen Adrenalektomie und Hypophysenbestrahlung keine Gesichtsfeldausfälle und keine röntgenologisch vergrößerte Sella nachweisbar.
Die rasche supraselläre Ausdehnung nach der subtotalen Adrenalektomie führte zur Amaurose und Ophthalmoplegie und 2 1/2 Jahre postoperativ zum Tode. Die Patientin zeigte keine vermehrte Pigmentierung.
In der Literatur werden chromophobe Adenome mit suprasellaerer Expansion - sowohl prä- als auch postoperativ - beschrieben, die zu Sehstörungen, aber keiner Pigmentierung führen (Paulet et al., 1969; Linfoot et al., 1970; Salassa, 1959).

Liddle (1967) berichtet, daß keiner seiner 11 zuerst hypophysenbestrahlter und später bilateral adrenalektomierter Patienten ein nachweisbares Hypophysenadenom entwickelte. Die Hypophysenbestrahlung war bei F.Wo. ohne Effekt auf das schnelle Wachsen des Hypophysentumors. Bei S.Mo. war die Beobachtungszeit zwar noch kurz, jedoch ließ sich bei ihr kurz nach der Hypophysenbestrahlung ein Anstieg des Plasma-ACTH feststellen.

V. Z U S A M M E N F A S S U N G

Bei 31 operierten Patienten mit M. Cushing (26 Patienten mit NNR-Hyperplasie, 4 mit NNR-Adenom und einem mit NNR-Carcinom) aus den Jahren 1954 - 1976 wurden klinische und laborchemische, epikritische Untersuchungen durchgeführt.

1. Die ersten Krankheitssymptome traten bei 9 Patientinnen im Anschluß an eine Schwangerschaft auf, bei einer Patientin unter Einnahme von Ovulationshemmern.

2. Eine aufgehobene Tagesrhythmik des Plasmacortisols lag bei 5 von 19 Patienten (26 %) vor; geringe Schwankungen zeigte der Plasmacortisolspiegel bei 9 von 19 (47 %), während 3 (16 %) eine inverse Tagesrhythmik aufwiesen. Eine normale Tagesschwankung war lediglich bei 2 Patienten mit einer NNR-Hyperplasie (E.Ba., A.Sch.) festzustellen.

3. Eine erhöhte Ausscheidung des freien Cortisols im 24-Std.-Urin fand sich bei 18 von 20 Patienten (90 %), eine erhöhte Ausscheidung der Porter-Silber-Chromogene im 24-Std.-Urin bei 24 von 30 (80 %) und eine erhöhte Ausscheidung der 17-Ketosteroide bei 24 von 31 (77 %).

4. Bei 3 Patienten mit progredientem M. Cushing (J.Fr., K.Sp., S.Mo.) waren alle 11oxylierten 17-KS deutlich, bei 2 (G.Gr., A.Sch.) relativ vermehrt.
   Eine erhöhte 11-Keto-Ätiocholanolon-Ausscheidung zeigten 2 Patienten (K.Ha., J.Fr.), während bei 2 anderen Patienten (A.Sch., K.Sp.) die 11-OH-Ätiocholanolon-Fraktion im Vordergrund stand.
   Insgesamt wiesen 6 von 16 Patienten (38 %) eine erhöhte Ausscheidung der 11oxylierten 17-KS-Komponenten auf als Zeichen vermehrter Cortisolbildung.

Bei 4 Patientinnen mit einer Mischform des M. Cushing (M.Fe., M.Bi., T.Sa., L.Te.) fiel eine stark vermehrte DHA-Ausscheidung, bei 2 (M.Fe., L.Te.) gleichzeitig eine erhöhte Ätiocholanolon-Ausscheidung auf.

Die höchste 17-KS-Ausscheidung mit 27,24 mg/d sowie die höchste DHA-Ausscheidung mit 16,85 mg/d fand sich bei Patientin H.Kl. mit einem vorwiegend androgen-produzierenden NNR-Carcinom.

5. Beim Dexamethason-Hemmtest mit Millicorten 3 Tage je 2 mg trat bei 9 von 11 Patienten mit NNR-Hyperplasie (82 %) und dem untersuchten Patienten mit NNR-Adenom nur eine unwesentliche Hemmung der Porter-Silber-Chromogen-Ausscheidung im 24-Std.-Urin ein.
   Im 8 mg Dexamethason-Hemmtest zeigten 5 von 9 Patienten mit einer NNR-Hyperplasie (56 %), dagegen kein Patient mit NNR-Adenom oder -Carcinom einen Abfall des Plasmacortisols von über 50 % des Ausgangswertes.

6. Bei den 4 Patienten mit NNR-Adenom (E.Sp., C.Mö., E.Se., C.Mo.) wurde eine unilaterale Adrenalektomie durchgeführt. Postoperativ kam es bei 3 (E.Sp., C.Mö., E.Se.) zu einer Remission des Krankheitsbildes.

7. Das 1800 g schwere NNR-Carcinom bei Patientin H.Kl. wurde radikal entfernt. Nach anschließender Endoxanbehandlung bildeten sich die Krankheitssymptome zurück.

8. Eine Hypophysenbestrahlung als Erstbehandlung wurde bei 6 Patienten mit NNR-Hyperplasie, die später alle wegen nur vorübergehender Remission adrenalektomiert werden mußten, durchgeführt.

   Eine unilaterale Adrenalektomie vor oder nach Hypophysenbestrahlung wurde bei 8 Patienten mit NNR-Hyperplasie vorgenommen. 3 Patienten (38 %) zeigten eine

Remission; 2 von den 5 Patienten, die ein Rezidiv entwickelten, wurden einer Reoperation zugeführt (M.Bi., E.Fr.).

Eine unilaterale Adrenalektomie erfolgte bei 3 Patienten mit NNR-Hyperplasie (K.Sp., W.No., E.Ba.). Bei 2 Patienten (E.Ba., W.No.) wurde eine Remission erreicht.
Die postoperativ erhöhten Plasmacortisolwerte bei E.Ba. konnten durch tägliche Einnahme von Serpasil, Phenaemaletten und Metopiron normalisiert werden.

Mit der subtotalen Adrenalektomie, die bei 4 Patienten (B.He., H.We., E.We., M.Br.) als Erstbehandlung und bei einer Patientin (I.Bi.) als Rezidivoperation durchgeführt wurde, konnte bei 3 Patienten (B.He., H.We., I.Bi.) eine vollständige Remission und bei einer Patientin (E.We.) eine Teilremission erzielt werden.

Eine subtotale Adrenalektomie wurde bei 6 Patienten vor oder nach Hypophysenbestrahlung und bei einer Patientin (G.Gr.) nach Iridium-Implantation vorgenommen.
Eine vollständige Rückbildung der Cushing-Symptomatik war bei 2 Patienten (G.St., V.Pr.), eine teilweise bei einer Patientin (M.Ha.) zu beobachten. Eine Patientin (A.Sch.) entwickelte ein Rezidiv.

Von insgesamt 11 subtotal adrenalektomierten Patienten konnte bei 5 (45 %) eine Remission und bei 2 (18 %) eine Teilremission festgestellt werden.

Die bilaterale totale Adrenalektomie wurde bei 4 Patienten (E.Kr., H.Ba., J.Fr., H.Wä.) als Erstbehandlung, bei 3 (A.Sch., M.Bi., E.Fr.) als Zweitbehandlung nach einem Rezidiv mit sehr gutem Ergebnis angewendet.
Eine an die bilaterale Adrenalektomie anschließende Implantation von Nebennierengewebe unter die Fascia lata

des Oberschenkels erfolgte bei 4 Patienten (E.Kr., H.Wä., E.Fr., M.Bi.).

9. Nach der Adrenalektomie wurden 6 Frauen gravide, 2 hatten eine Fehlgeburt.
Bei einer unilateral adrenalektomierten und hypophysenbestrahlten Patientin (E.Fr.) entwickelte sich nach 2 Spontangeburten unter der Einnahme von Ovulationshemmern ein schweres Cushing-Rezidiv.

10. Die Nachuntersuchungen im Jahre 1976 über den Verlauf der 31 operierten Patienten mit M. Cushing ergaben:

Klinisch gesund	17 Patienten
Rezidiv	5 Patienten
verstorben	9 Patienten

2 der 5 Patienten (M.Bi., E.Fr.), die zur Zeit der Nachuntersuchung ein Cushing-Rezidiv hatten, wurden der bilateralen Adrenalektomie zugeführt.

11. In der ersten postoperativen Phase verstarben 3 Patienten.
Am 2. postoperativen Tage führten bei einer Patientin (G.Gr.) eine massive Lungenembolie, bei einer anderen Patientin (C.Mo.) Herzrhythmusstörungen zum Tode.
4 Wochen nach der unilateralen Adrenalektomie verstarb ein Patient (K.Sp.) an einer galligen Peritonitis.

Bei 3 weiteren Patienten stand die Todesursache mit der Grunderkrankung in Zusammenhang.
Die Patientin F.Wo. starb 2 1/2 Jahre nach der subtotalen Adrenalektomie an den Folgen eines destruierenden Hypophysentumors, die Patientin H.Kl. mit NNR-Carcinom 9 Jahre nach der Exstirpation des Carcinoms an den Folgen der Metastasierung. Bei Patientin M.Br. führten die durch das fortbestehende Cushing-Syndrom bedingten kardiovaskulären Komplikationen 14 Jahre nach der

subtotalen Adrenalektomie zum Tode.

Eine Patientin (B.He.) verstarb 6 Jahre nach der subtotalen Adrenalektomie an einer durch die Metastasenaussaat eines Ovarialcarcinoms bedingten Peritonitis.
Bei Patient G.St. führten die Komplikationen einer wegen rezidivierender Magengeschwüre vorgenommenen Magenresektion nach Billroth II 13 Jahre nach der Adrenalektomie zum Tode.
Die Patientin E.Sp. kam 14 Jahre nach der Exstirpation eines NNR-Adenoms bei einem Verkehrsunfall ums Leben.

VI. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

ABE, K., W.E. NICHOLSON, G.W. LIDDLE, D.N. ORTH and D.P. ISLAND: Normal and abnormal regulation of ß-MSH in man.
J. Clin. Invest. 48, 1580-1585 (1969).

BAULIEU, E.E.: Studies of conjugated 17-ketosteroids in a case of adrenal tumor.
J. Clin. Endocr. 22, 501-510 (1962).

BAULIEU, E.E., L.G. HUIS IN'T VELD, A. JAOUDÉ et M.F. JAYLE: Fractionnement et mesure des 17-cetosteroides urinaires neutres au cours de la maladie de Cushing.
Acta endocr. (Kbh.) 26, 153-172 (1957).

BENNETT, A.H., J.P. CAIN, R.G. DLUHY, W.V. TYNES, J.H. HARRISON and G.W. THORN:
Surgical treatment of adrenocortical hyperplasia: 20-year experience.
Trans. Amer. Ass. gen.-urin. Surg. 64, 90-94 (1972).

BLEULER, E.: Lehrbuch der Psychiatrie, 13. Auflage, Berlin/Heidelberg/New York: Springer 1975.

BLICHERT-TOFT, M., A. BAGERSKOV, K. LOCKWOOD and E. HASNER: Operative treatment, surgical approach, and related complications in 195 operations upon the adrenal glands.
Surg. Gynec. Obstet. 135, 261-266 (1972).

BLICHERT-TOFT, M., M.D. NIELSEN, K. LOCKWOOD and E. HASNER: Urinary excretion of corticosterone metabolites in demonstrating the adrenocortical remnant.
Brit. J. Surg. 61, 955-959 (1974).

BRICAIRE, H., J.-P. LUTON et G. TURPIN:
Position actuelle du traitement des syndromes de Cushing de l'adulte.
Acquis. méd. récentes, 33-47 (1972).

COPE, O. and J.W. RAKER: Cushing's disease - The surgical experience in the care of 46 cases.
New Engl. J. Med. 253, 119-127 (1955).

CROUGHS, R.J. and R. DOCTER: Immediate effect of unilateral adrenalectomy followed by external pituitary irradiation on cortisol secretion rate in subjects suffering from pituitary dependent Cushing's syndrome.
J. Clin. Endocr. 33, 912-916 (1971).

CUSHING, H.: The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism).
Bull. Johns Hopk. Hosp. 50, 137-195 (1932).

DECOURT, J., J.-L. DE GENNES et J.-P. BERCOVICI: Considérations sur les valeurs de l'activité corticotrope du plasma et leurs variations sous l'influence de diverses thérapeutiques, dans 8 cas de maladie de Cushing.
Ann. Endocr. (Paris) 29, 55-68 (1968).

DOE, R.P., J.A. VENNES, E.B. FLINK: Diurnal variation of 17-hydroxycorticosteroids, sodium, potassium, magnesium and creatinine in normal subjects and in cases of treated adrenal insufficiency and in Cushing's syndrome.
J. Clin. Endocr. 20, 253-265 (1960).

DOE, R.P., H.H. ZINNEMAN, E.B. FLINK and R.H. ULSTRÖM: Significance of the concentration of nonprotein-bound plasma cortisol in normal subjects, Cushing's syndrome, pregnancy and during estrogen therapy.
J. Clin. Endocr. 20, 1484-1492 (1960).

DORFMAN, R.J.: Symposion: Adrenal steroids. A system for evaluation the functional status of the adrenal cortex.
Metabolism 10, 902-916 (1961).

EDMONDS, M.W., W.J. SIMPSON and J.W. MEAKIN: External irradiation of the hypophysis for Cushing's disease.
Canad. med. Ass. J. 107, 860-862 (1972).

EGDAHL, R.H. and J.C. MELBY: Recurrent Cushing's disease and intermittent functional adrenal cortical insufficiency following subtotal adrenalectomy.
Ann. Surg. 166, 586-595 (1967).

EKMAN, H., B. HAKANSSON, J.D. McCARTHY, J. LEHMANN and B. SJÖGREN: Plasma 17-hydroxycorticosteroids in Cushing's syndrome.
J. Clin. Endocr. 21, 684-694 (1961).

ENNUYER, A., P. BATAINI, P. DHERMAIN et N. THROUVALAS: Place de la radiothérapie transcutanée dans le traitement des adénomes hypophysaires.
Bull. Cancer (Paris) 56, 135-168 (1969).

ERNEST, I.: Steroid excretion and plasma cortisol in 41 cases of Cushing's syndrome.
Acta endocr. (Kbh.) 51, 511-525 (1966).

FÉHÉR, L., L. MAKLÁRY und J. STEFANICS:
Über Späterfolge einseitiger Nebennierenentfernung.
Wien. klin. Wschr. 77, 712-718 (1965).

FISCHER, V.: Zur Pathogenese der Hypertonie bei endokrinen Störungen (1. Teil).
Praxis 56, 1418-1425 (1967).

FISHMAN, L.M., G.W. LIDDLE, D.P. ISLAND, N. FLEISCHER and O. KÜCHEL: Effects of amino-glutethimide on adrenal function in man.
J. Clin. Endocr. 27, 481-490 (1967).

FLURY, A., J. MÜLLER, E.R. FROESCH und A. LABHART:
Das Cushing-Syndrom. Kasuistische Zusammenstellung von 43 Cushing-Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Zürich von 1958 bis 1969.
Schweiz. med. Wschr. 101, 313-319 (1971).

FORD, R.V. and R.C. OVERTON: Hyperadrenocorticism. Reversibility of physiological and clinical changes associated with early hyperadrenocorticism treated by total adrenalectomy.
J. Amer. med. Ass. 173, 1345-1347 (1960).

FORSHAM, P.H.: The adrenals. In WILLIAMS, R.H.: Textbook of Endocrinology, Philadelphia: Saunders & Co, 1968.

FREEARK, R.J. and S.S. WALDSTEIN: Present status of the diagnosis and treatment of Cushing's syndrome.
Surg. Clin. N. Amer. 49, 179-190 (1969).

FUKUSHIMA, D.K., T.F. GALLAGHER, W. GREENBERG and O.H. PEARSON: Studies with an adrenal inhibitor in adrenal carcinoma.
J. Clin. Endocr. 20, 1234-1245 (1960).

GEYER, G., H. HASCHEK, A. SCHIMATZEK und W. LEIBL:
Die beidseitige totale Adrenalektomie beim hypophysären Cushing-Syndrom und ihre Ergebnisse.
Wien. klin. Wschr. 83, 258-266 (1971).

GLENN, F., M. HORWITH, R.E. PETERSON and H. MANNIX:
Total adrenalectomy for Cushing's disease.
Ann. Surg. 175, 948-953 (1972).

GÖBEL, P.: Der adrenale Hirsutismus (3ß-Hydroxysteroid-Dehydrogenasemangel). Untersuchungen mit Hilfe einer chromatographischen Auftrennung der 17-Ketosteroidfraktion im Urin. 3. Mitteilung: Zur Differentialdiagnose des adrenalen Hirsutismus.
Endokrinologie 52, 289-314 (1968).

GÖBEL, P.: Plasmacortisol und Cortisolbindungskapazität nach Einnahme von Ovulationshemmern.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 76, 917-919 (1970).

HARDY, J.D. and H.G. LANGFORD: Surgical management of Cushing's syndrome: including studies of adrenal autotransplants, body composition and pseudotumor cerebri.
Ann. Surg. 159, 711-729 (1964).

HARTENBACH, W.: Zur Diagnostik und Behandlung des Cushing-Syndroms.
Münch. med. Wschr. 101, 1560-1564 (1959).

HARTOG, M., F. DOYLE, K. FOTHERBY, R. FRASER and G.F. JOPLIN: Partial pituitary ablation with implants of gold-198 and yttrium-90 for Cushing's syndrome with associated adrenal hyperplasia.
Brit. med. J. 2, 392-395 (1965).

HEEG, M.M.: Urological spectrum of adrenal surgery.
J. Urol. 96, 427-430 (1966).

HENI, F.: Behandlung des Cushing-Syndroms.
Dtsch. med. Wschr. 91, 174-178 (1966).

HORWITH, M., P.E. STOKES and R.E. PETERSON: Evalution of total bilateral adrenalectomy in the treatment of Cushing's syndrome.
Acta endocr., Suppl. 51, 187 (1960).

JAILER, J.W., R. VAN DE WIELE, N.P. CHRISTY and S. LIEBERMAN: Studies in Cushing's syndrome. III. Urinary 17-ketosteroids in patients with bilateral adrenal cortical hyperplasia.
J. Clin. Invest. 38, 357-365 (1959).

JAMES, V.H.: The excretion of individual 17-oxosteroids in Cushing's syndrome.
J. Endocr. 23, 119-127 (1961).

KARL, H.J.: Das Cushing-Syndrom.
Der Internist 5, 1-12 (1964).

KLING, U.: Über eine Methode zur Bestimmung der individuellen Harncorticoide und ihre Anwendung zur Differenzierung verschiedener Formen der Nebennierenüberfunktion.
Inaugural-Dissertation, Tübingen 1971.

KÖBBERLING, J., A. von zur MÜHLEN und M. HÜFNER: Klinische Verschlechterung bei 4 von 5 Fällen mit Cushing-Syndrom unter STC 407-Therapie.
Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 152, 92 (1971).

KOHLI, P., M. MANN und W. SIEGENTHALER: Zu Klinik, Diagnostik und Therapie des Cushing-Syndroms.
Med. Klin. 59, 599-605 (1964).

LABHART, A.: Die Therapie des Cushing-Syndroms.
Dtsch. med. Wschr. 94, 36-37 (1969).

LABHART, A.: Klinik der inneren Sekretion, 2. Aufl. Berlin/
Heidelberg/New York: Springer 1971.

LAGERQUIST, L.G., A.W. MEIKLE, C.D. WEST and F.H. TYLER:
Cushing's disease with cure by resection of a
pituitary adenoma. Evidence against a primary
hypothalamic defect.
Amer. J. Med. 57, 826-830 (1974).

LAWRENCE, G.H., R.L. NIELSEN and J.I. ANTONIUS:
Surgical management of adrenocortical hyper-
function.
Amer. Surg. 33, 529-534 (1967).

LAYNE, D.S., C.J. MEYER, P.S. VAISHWANAR and G.PINCUS:
The secretion and metabolism of cortisol and
aldosterone in normal and in steroid-treated
women.
J. Clin. Endocr. 22, 107-118 (1962).

LEIBOWITZ, S. and R.S. SCHWARTZ: Malignancy as a compli-
cation of immunosuppressive therapy.
Advanc. Intern. Med. 17, Year Book Medical
Publishers 1971, 95-123.

LIDDLE, G.W.: Tests of pituitary-adrenal suppressibility
in the diagnosis of Cushing's syndrome.
J. Clin. Endocr. 20, 1539-1560 (1960).

LIDDLE, G.W.: Cushing's syndrome, in the adrenal cortex,
A.B. EINSTEIN, Editor, Boston: Little-Brown & Co
1967, Chapter 14, 523-551.

LIDDLE, G.W. and A.M. SHUTE: The evolution of Cushing's
syndrome as a clinical entity.
Advanc. Intern. Med. 15, 155-175 (1969).

LIDDLE, G.W., W.C. WILLIAMS Jr. and A. WALSER:
Die Bedeutung von ACTH für die Pathogenese der
Cushingschen Erkrankung.
Schweiz. med. Wschr. 90, 1325-1328 (1960).

LINFOOT, J.A., J.H. LAWRENCE, C.A. TOBIAS, J.L. BORN,
C.Y. CHONG, J.T. LYMAN and E. MANOUGIAN:
Progress report on the treatment of Cushing's
disease.
Trans. Amer. clin. climat. Ass. 81, 196-212 (1970).

LUDWIG, H.: Papierchromatographische Untersuchung der
17-Ketosteroidausscheidung und ihre Veränderung
nach ACTH und Cortison bei verschiedenen Formen
des Hirsutismus.
Inaugural-Dissertation, Tübingen 1961.

MASON, A.S.: Reflections on Cushing's syndrome.
Proc. roy. Soc. Med. 64, 749-752 (1971).

MASON, A.S., J.E. RICHARDSON and C.E. KING:
Adrenalectomy in Cushing's syndrome; management and metabolic aspects.
Lancet 2, 649-656 (1958).

MATTINGLY, D.: A simple fluorimetric method for estimation of free 11-hydroxycorticoids in human plasma.
J. Clin. Path. 15, 374-379 (1962).

McARTHUR, R.G., M.D. CLOUTIER, A.B. HAYLES and R.G. SPRAGUE:
Cushing's disease in children. Findings in 13 cases.
Mayo. Clin. Proc. 47, 318-326 (1972).

McCULLAGH, E.P. and D.F. DOHN: Cushing's syndrome treated by intrasellar implants of radioactive yttrium.
Cleve. Clin. Q. 36, 163-171 (1969).

McKENZIE, A.D. and H.W. McINTOSH: Hyperpigmentation and pituitary tumor as sequelae of the surgical treatment of Cushing's syndrome.
Amer. J. Surg. 110, 135-141 (1965).

MILES, R.M.: Cushing's syndrome - experiences with adrenalectomy.
Ann. Surg. 153, 887-898 (1961).

MIZUTANI, S., T. SONODA, T. SEKI and K. MATSUMOTO:
Excretion patterns of urinary 17-KS and 17-OHCS in patients with Cushing's syndrome.
Urol. int. 29, 341-350 (1974).

MJØLNERØD, O.K., H.N. HAUGEN, B. FRETHEIM, B. OTNES and W. MATHISEN: Surgical treatment of Cushing's syndrome in 72 patients.
Scand. J. Urol. Nephrol. 8, 13-18 (1974).

MONTGOMERY, D.A. and R.B. WELBOURN:
Cushing's syndrome; a report of thirteen cases and their surgical treatment.
Brit. J. Surg. 45, 137-152 (1957).

MONTGOMERY, D.A., R.B. WELBOURN, W.T. McCAUGHER and C.A. GLEADHILL: Pituitary tumors manifested after adrenalectomy for Cushing's syndrome.
Lancet 2, 707-710 (1959).

MORROW, L.B., R.C. MELLINGER, M.S. ZAFAR and R.W. SMITH Jr.:
Complications of treated Cushing's syndrome.
Henry Ford Hosp. Med. J. 21, 59-68 (1973).

MURRAY, D.: Cortisol binding to plasma proteins in man in health, stress and at death.
J. Endocr. (London) 39, 571-591 (1967).

NADJMI, M.: The long-term results after the stereotactic implantation of the yttrium 90 into the pituitary gland as a treatment for Cushing-syndrome.
Confin. neurol. 32, 203-206 (1970).

NELSON, D.H.: Treatment of Cushing's syndrome.
Mod. Treat. 3, 1421-1434 (1966).

NELSON, D.H., J.W. MEAKIN and G.W. THORN:
ACTH-producing pituitary tumors following adrenalectomy for Cushing's syndrome.
Ann. intern. Med. 52, 560-569 (1960).

NELSON, D.H., J.G. SPRUNT and R.B. MIMS:
Plasma ACTH determinations in 58 patients before or after adrenalectomy for Cushing's syndrome.
J. Clin. Endocr. 26, 722-728 (1966).

NELSON, D.H., J.W. MEAKIN, J.B. DEALY Jr., D.D. MATSON, K. EMERSON Jr. and G.W. THORN:
ACTH-producing tumor of the pituitary gland.
New Engl. J. Med. 259, 161-164 (1958).

NICHOLS, T., C.A. NUGENT and F.H. TYLER:
Steroid laboratory tests in the diagnosis of Cushing's syndrome.
Amer. J. Med. 45, 116-128 (1968).

O'CONNELL, M. and G.W. WELSH 3rd: Unbound plasma cortisol in pregnand and Enovid® treated women as determined by ultrafiltration.
J. Clin. Endocr. 29, 563-569 (1969).

ORTH, D.N. and G.W. LIDDLE: Results of treatment in 108 patients with Cushing's syndrome.
New Engl. J. Med. 285, 243-247 (1971).

PAULET, P., O.D. BRUNO, R. LECLERCQ et G. COPINSCHI:
Le syndrome de Cushing: revue de la littérature et de 17 observations personnelles.
Bruxelles Med. 49, 521-536 (1969).

PAVLATOS, F.C., R.P. SMILO and P.H. FORSHAM:
A rapid screening test for Cushing's syndrome.
J. Amer. Med. Ass. 193, 720-723 (1965).

PERRIN, J., R. MORNEX, P. MIKAELOFF, P. BONNET et J.P. ARCHIMBAUD: Résultats de la surrénalectomie dans la maladie de Cushing. A propos de 11 observations.
Lyon. chir. 63, 641-651 (1967).

PETERSON, R.E.: Das Cushingsche Syndrom.
Praxis 52, 134-139 (1963).

PETERSON, R.E., G. NOKES, P.S. CHEN and R.L. BLACK:
Estrogen and adrenocortical function in man.
J. Clin. Endocr. 20, 495-511 (1960).

PETERSON, R.E., J.B. WYNGAARDEN, S.L. GUERRA, B.B. BRODIE and J.J. BURNIN: The physiological disposition and metabolic fate of hydrocortisone in man.
J. Clin. Invest. 34, 1779-1794 (1955).

PETRI, G., M. JULESZ, K. KOVÁCS, F.A. LÁSZLÓ, F. DURSZT and J. TROJÁN: Surgical treatment of adrenal disorders associated with increased hormone production.
Acta chir. Acad. Sci. hung. 9, 193-210 (1968).

PIROTH, M.: Über die Auswirkung von Östromimetika auf NNR, Hypophysenvorderlappen, Hoden, Schilddrüse und Leber männlicher Ratten.
Med. Welt 17, 962-968 (1966).

PLOTZ, C.M., A.I. KNOWLTON and C. RAGAN:
The natural history of Cushing's syndrome.
Amer. J. Med. 13, 597-614 (1952).

PORTER, C.C. and R.H. SILBER: A quantitative color reaction for cortisone and related 17,21-dihydroxy-20-keto-steroids.
J. biol. Chem. 185, 201-207 (1950).

PRIDGEN, W.R., B.K. TIPTON and J.A. PITCOCK:
Cushing's syndrome: Diagnosis and surgical management.
South. med. J. 66, 313-316 (1973).

PRIESTLEY, J.T., R.G. SPRAGUE, W. WALTERS and R. SALASSA:
Subtotal adrenalectomy for Cushing's syndrome; preliminary report of 29 cases.
Ann. Surg. 134, 464-475 (1951).

ROSDY, E., A. BABICS und G.Y. PAPP: Erfahrungen bei der chirurgischen Behandlung der Cushingschen Krankheit und des Connschen Syndroms.
Acta Chir. Acad. Sci. hung. 14, 183-193 (1973).

ROSENBERG, A.: Pregnancy and delivery following total bilateral adrenalectomy.
N. Y. St. J. Med. 70, 436-437 (1970).

ROSS, E.J., P. MARSHALL-Jones and M. FRIEDMAN:
Cushing's syndrome: Diagnostic criteria.
Quart. J. Med. 35, 149-192 (1966).

ROVIT, R.L. and T.D. DUANE: Cushing's syndrome and pituitary tumors. Pathophysiology and ocular manifestations of ACTH-secreting pituitary adenomas.
Amer. J. Med. 46, 416-427 (1969).

SALASSA, R.M., T.P. KEARNS, J.W. KERNOHAN, R.G. SPRAGUE and C.S. McCARTY: Pituitary tumors in patients with Cushing's syndrome.
J. Clin. Endocr. 19, 1523-1539 (1959).

SANDBERG, A.A. and W.R. SLAUNWHITE Jr.:
Transcortin: A corticosteroid-binding protein of plasma. II. Levels in various conditions and the effects of estrogens.
J. Clin. Invest. 38, 1290-1297 (1959).

SCOTT, H.W., G.W. LIDDLE, A.P. HARRIS and J.H. FOSTER:
Diagnosis and treatment of Cushing's syndrome.
Ann. Surg. 155, 696-710 (1962).

SCOTT, H.W., J.H. FOSTER, G.W. LIDDLE and E.T. DAVIDSON:
Cushing's syndrome due to adrenocortical tumor: 11-year review of 15 patients.
Ann. Surg. 162, 505-516 (1965).

SOFFER, L.J., A. IANNACONE and J.L. GABRILOVE:
Cushing's syndrome. A study of fifty patients.
Amer. J. Med. 30, 129-146 (1961).

SOFFER, L.J., R.I. DORFMAN and J.L. GABRILOVE:
The human adrenal gland, Philadelphia: Lea & Febiger 1961, P. 107.

SPRAGUE, R.G., W.F. KVALE and J.T. PRIESTLEY:
Management of certain hyperfunctioning lesions of the adrenal cortex and medulla.
J. Amer. Med. Ass. 151, 629-639 (1953).

TORRANCE, H.B., I. McLENNAN and D. LONGSON:
The surgical treatment of Cushing's syndrome by bilateral total adrenalectomy.
J. roy. Coll. Surg. Edinb. 17, 18-24 (1972).

WALLACE, E.Z. and S. LIEBERMAN: Biosynthesis of dehydroisoandrosterone sulfate by human adrenocortical tissue.
J. Clin. Endocr. 23, 90-94 (1963).

WELBOURN, R.B.: Cushing's syndrome. A review of 50 patients in 15 years.
Ann. roy. Coll. Surg. Engl. 44, 182-193 (1969).

WELBOURN, R.B., D.A. MONTGOMERY and V.L. KENNEDY:
The natural history of treated Cushing's syndrome.
Brit. J. Surg. 58, 1-16 (1971).

ZIMMERMANN, W., H.U. ANTON und D. PONTIUS: Die Eliminierung störender Chromogene bei der Bestimmung der 17-Ketosteroide mit m-Dinitrobenzol.
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 289, 91-102 (1952).

ZUKSCHWERDT, L., M.G. GIEBEL, H. OETJEN und J. TAMM:
Zur chirurgischen Behandlung des Cushing-Syndroms infolge bilateraler Nebennierenrindenhyperplasie.
Schweiz. med. Wschr. 92, 667-673 (1962).

LEBENSLAUF

Am 20. April 1952 wurde ich, Birgit Schäfer, als Tochter des Jakob Schäfer, Automechaniker, und der Maria Schäfer, geb. Kalmbach, in Tübingen geboren.

Von 1959 bis 1964 besuchte ich die Grundschule in Stockach, von 1964 bis 1966 die Albert-Schweitzer-Realschule Tübingen und legte am 3. Juli 1972 das Abitur am Wildermuth-Gymnasium Tübingen ab.

Im Wintersemester 1972/73 begann ich mit dem Medizinstudium an der Universität Tübingen. Im August 1974 legte ich die ärztliche Vorprüfung, im August 1975 den ersten und im August 1977 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung in Reutlingen ab.

Während des praktischen Jahres war ich in der Medizinischen Klinik II des Bürgerhospitals der Stadt Stuttgart, in der Chirurgischen Klinik des Krankenhauses Feuerbach und in der Städtischen Kinderklinik Türlenstraße in Ausbildung.

Die ärztliche Prüfung habe ich am 16. Oktober 1978 an der Universität Tübingen bestanden.